

Ampicillin 耐性大腸菌に対する抗菌力を主とした
Cefotiam (SCE-963) の細菌学的検討および臨床効果の検討

説田 修・鄭 漢彬・坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

近年、化学療法剤耐性菌の増加が目立ち、これらの細菌に対する化学療法に関心が高まって来つつある。当教室における尿中分離細菌の薬剤感受性年次推移をみても多剤耐性菌が増加しつつあり、Ampicillin (以下 ABPC と略) 耐性 *E. coli* の分離頻度もわずかながら増加しつつある。このほど武田薬品工業株式会社において開発された新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質 Cefotiam (CTM, SCE-963) (Fig. 1) は、 β -lactamase に強い抵抗性を示すことが期待されているが、ABPC 耐性大腸菌に対する本剤の抗菌力を本剤と類似の構造を有し、かつ優秀な抗菌力を有している Cefazolin (以下 CEZ と略) との比較において検討するとともに、その他の基礎的・臨床的検討を行ってみた。

CTM の抗菌スペクトラムは他の cephalosporin 系抗生物質と同様に広範囲で、グラム陽性菌および緑膿

菌など一部の菌種を除くグラム陰性菌に広く抗菌力を有し、その抗菌作用は殺菌・溶菌的で、 β -lactamase に強い抵抗性を示し、注射によって速やかに高い血中濃度が

Fig. 1 Chemical structures of CTM and CEZ

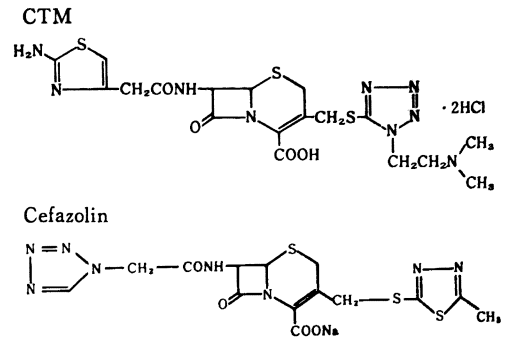


Table 1 Antibacterial activity of CTM and CEZ against standard strains

Standard strains	(MIC : $\mu\text{g/ml}$)	
	CTM	CEZ
Gram-positive bacteria		
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.4	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	≤ 0.2	0.2
Terajima	0.4	0.8
226	0.4	1.8
Gram-negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.8	3.1
K-12	1.6	1.6
Kp	≤ 0.2	3.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PC 1602	≤ 0.2	12.5
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	≤ 0.2	3.1
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
Shogen	>100	>100

(No dilution)

Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract
100 strains (Inoculum size : $0 \times / \text{ml}$)

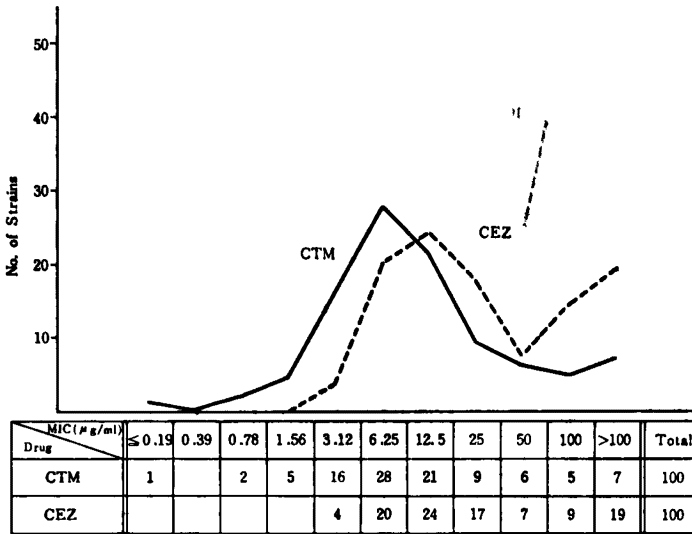


Fig. 3 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract
100 strains (Inoculum size : $100 \times / \text{ml}$)

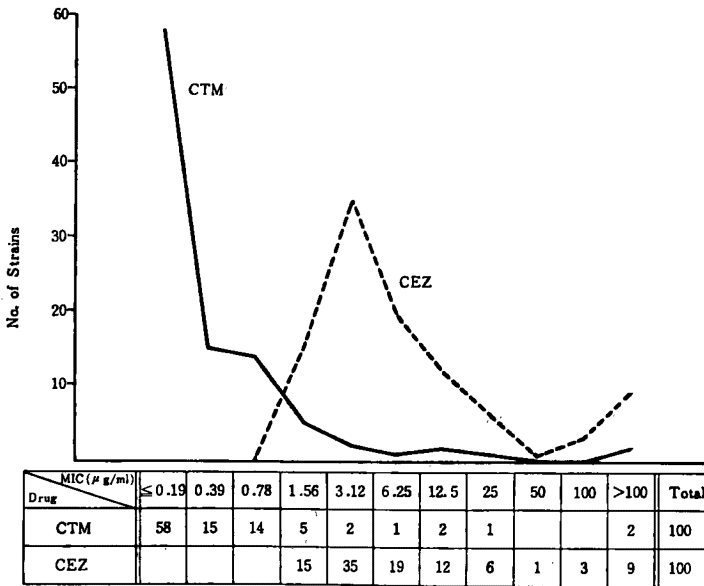
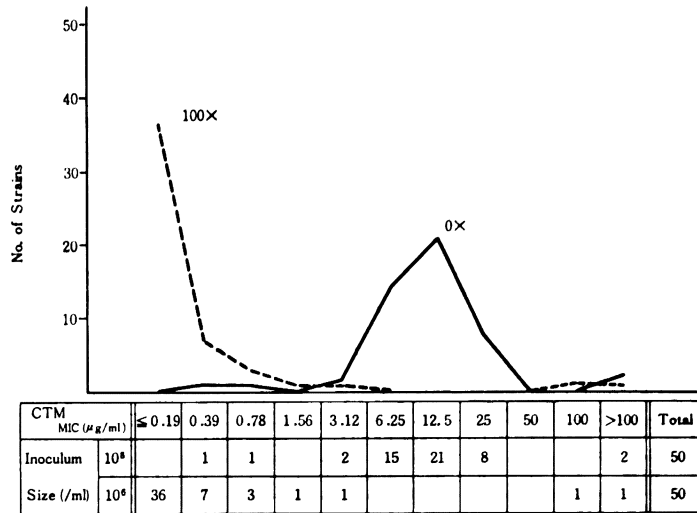


Fig. 4 Sensitivity distribution of ABPC-sensitive *E. coli* isolated from urinary tract
50 strains



得られ、肝・腎への移行もよいが、生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中に排泄される。

急性毒性は低く、マウス（4週令）における LD₅₀ は静注で3.90 g/kg で、妊娠ラットの器官形成期に筋注を行って、胎児の発生・分化への影響は認めていない¹⁾。

I. 基礎的検討

1) 標準菌株および尿路分離株に対する感受性

まず教室保存の標準菌株12株についての MIC を日本化学療法学会標準法²⁾で測定し、CEZ と比較検討した (Table 1)。その結果、CTM はグラム陽性菌については CEZ より1管から2管程度強い抗菌力を示し、グラム陰性菌については、*Pseudomonas* のみは100 μg/ml 以上の MIC であったが、*E. coli*、*Klebsiella* などでは CEZ に比較して数管抗菌力が勝っていた。

また、教室保存の尿路分離株のうち ABPC に100 μg/ml 以上の抵抗性を示す *E. coli* 100株について、CTM と CEZ の抗菌力を比較した。Fig. 2 は24時間培養液接種時のものであるが、CEZ の MIC のピークは12.5 μg/ml で、CTM のピークは6.25 μg/ml と約1管ほど上まわっている。また、100 μg/ml 以上の耐性株は CEZ で19株あるのに比し、CTM は7株と少なかった。Fig. 3 は100倍希釈液で行ったものであるが、本剤の抗菌力は CEZ を4管以上上まわり、100 μg/ml 以上の

耐性株は CEZ では9株あるのに比し本剤では2株であった。以上の結果により、CTM は抗菌力において CEZ を上まわるが、菌液濃度により MIC が大きく影響されやすいことも明らかとなった。同様の結果は後述の ABPC 感性の *E. coli* と *Klebsiella* においても認められた。

次に ABPC 感性の *E. coli* 50株に対する抗菌力を測定した (Fig. 4)。それによると、原液接種時、100倍希釈液接種時とも ABPC 抵抗性の *E. coli* の場合とほぼ同様の分布を示しているが、100 μg/ml 以上の耐性株が少なかった。

さらに *Klebsiella* 49株についても同様の測定を行ったが (Fig. 5)、抗菌力は *E. coli* に対してよりもややすぐれ、100 μg/ml 以上の耐性株は原液接種時に1株見られたのみであった。

2) 尿中濃度および排泄率

健康成人1名につき CTM 250 mg 筋注後の尿中濃度および排泄率を *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌として薄層カップ法で測定したが (Fig. 6)、筋注後2時間までの尿中濃度は1,800 μg/ml で、以後420 μg/ml・215 μg/ml・65 μg/ml となり、尿中回収率は2時間で28.1%、8時間までで50.9%であった。

Fig. 5 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract 49 strains

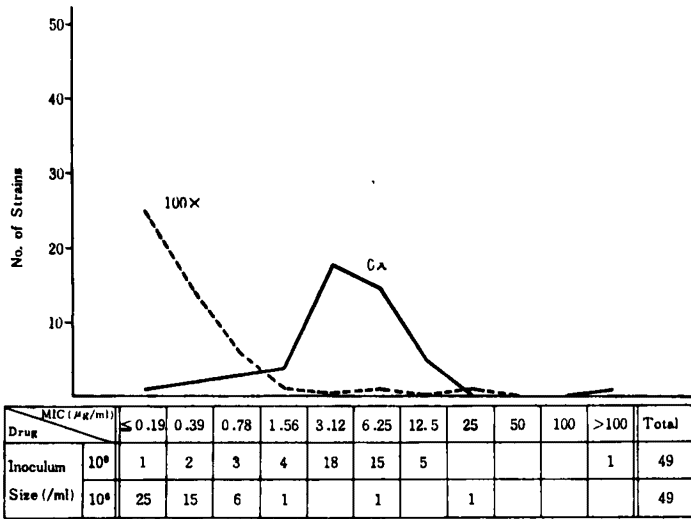
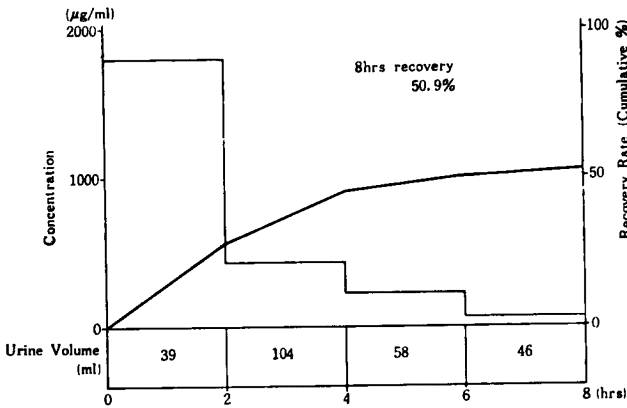


Fig. 6 Urinary levels and excretion of CTM after 250 mg i.m. (Healthy volunteer)



II. 臨床的検討

1) 疾患別効果

慢性尿路感染症13例に本剤を投与して臨床効果を検討した。各症例の詳細は Table 2 に一覽したが、年齢は19歳から86歳にわたり、男性9例、女性4例で、投与方法は1回250 mg を1日2回筋注した群10例と、1回500 mg を1日2回筋注した群3例があり、投与期間は全例

とも5日間であった。

効果判定は UTI 基準²⁾ に準じて行い、総合臨床効果は Table 3 に示すごとくで、細菌尿に対しては、陰性化31%、減少8%、菌交代31%、不変31%、膿尿に対しては、正常化31%、改善8%、不変62%で、総合臨床効果は著効1例、有効6例、無効6例となり、総合有効率は54%であった。

また、群構成率および群別総合有効率については、

Table 2 Results of clinical trial with CTM

No.	Sex Age	Diag.	Indwelling catheter	Daily dose (mg) × day	Before		After		Clinical efficacy	Side effect		
					Pyuria	Isolates	MIC μg/ml	Pyuria			Isolates	MIC μg/ml
1	f 58	C.C.C.	-	500 × 5	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	100	1 2	-	Excellent	-	
2	f 64	C.C.C.	-	"	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁷	3.1 100	+	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> 10 ⁷	100	Poor	-
3	m 61	C.C.C.	+	"	10 15	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁷	100 100	+	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁴	100 100	Poor	-
4	m 61	C.C.C.	+	"	15 20	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	100 100	15 20	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁵	100 100	Poor	GPT WBC ↓
5	m 73	P.P.U.T.I.	-	"	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	0.39 3.12	+	-		Good	-
6	f 28	C.C.P.N.	-	"	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0.19	10 20	-		Good	-
7	m 64	P.P.U.T.I.	+	"	+	<i>Serratia</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	0.78 1.56	+	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	50	Poor	-
8	m 69	P.P.U.T.I.	-	"	+	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>K. pneumoniae</i>	0.78 100 0.78	10 10 12	-		Good	-
9	m 83	P.P.U.T.I.	+	"	+	<i>E. coli</i> <i>γ-Streptococcus</i> 10 ⁶		7 8	<i>S. aureus</i> GNB other than 10 ⁵ <i>Enterobacteriaceae</i>		Good	-
10	m 73	P.P.U.T.I.	-	"	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷		+	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷		Poor	-
11	m 19	C.C.P.N.	-	1000 × 5	+	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> 10 ⁶		15 20	-		Good	-
12	f 52	C.S.P.N.	-	"	10 15	<i>P. mirabilis</i> <i>P. morgani</i> 10 ⁷		3 4	Yeast like organism 10 ⁴		Poor	-
13	m 82	C.C.C.	-	"	+	<i>Serratia marcescens</i> GNB other than 10 ⁷ <i>Enterobacteriaceae</i>		0 1	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> 10 ³		Good	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis.
P.P.U.T.I. : Post prostatectomic urinary tract infection.
C.S.P.N. : Chronic simple pyelonephritis.
C.C.P.N. : Chronic complicated pyelonephritis.

Table 4 に示すごとくで、単独感染例では2例とも有効、混合感染例では45%が有効で、混合感染例のうちカテーテル留置群の有効率は25%、非留置群の有効率は57%であった。

以上のごとく、13例中、混合感染例が11例と多かったにもかかわらず、総合有効率が54%であったことは、かなりよい成績であると考えられた。

2) 細菌学的検討

CTM 投与前の分離菌23株について起炎菌別細菌学的効果をまとめてみた (Table 5)。E. coli と K. pneumoniae では約50~60%の菌消失率が見られたが、S. faecalis や Proteus には存続例が多かった。また、交代は6例に認められているが、交代菌としては腸内細菌以外のグラム陰性桿菌と S. faecalis が各3例、Ser-

ratia が2例、P. rettgeri と P. aeruginosa および S. aureus が各1例であった。

3) 副作用

本剤投与前後の血液像・腎機能および肝機能を調べたが (Table 6)、症例4において白血球減少 (投与前5,400 投与後2,800) と GPT 上昇 (投与前28, 投与後83) が見られ、投与2週間後の検査でいずれも正常値に戻っていることより、本剤の副作用と考えられたが一過性のも

Table 3 Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1		3
Suppressed	1			1 (8%)
Replaced	1	1	2	4 (31%)
Unchanged	1		3	4 (31%)
Efficacy on Pyuria	4 (31%)	1 (8%)	8 (62%)	Case total 13
<input type="checkbox"/> Excellent <input checked="" type="checkbox"/> Good <input checked="" type="checkbox"/> Poor		1 / 13 (8%)	Overall effectiveness rate	
		6 / 13 (46%)	7 / 13 (54%)	
		6 / 13 (46%)		

Table 5 Bacteriological response to CTM in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. faecalis</i>	3	1 (33%)	2
γ - <i>Streptococcus</i>	1	1(100%)	
<i>E. coli</i>	5	5(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>Serratia</i>	2	(0%)	2
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	(0%)	1
<i>P.morganii</i>	1	1(100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1(100%)	
GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i>	1	1(100%)	
Total	21	13 (62%)	8

Table 4 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		No. of (Percentage) cases (shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	(%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (8 %)		1		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	1 (8 %)	1			100 %
	Subtotal	2 (15 %)	1	1		100 %
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	4 (31 %)		1	3	25 %
	6th group (No indwelling catheter)	7 (54 %)		4	3	57 %
	Subtotal	11 (85 %)		5	6	45 %
Total		13 (100 %)	1	6	6	54 %

Table 6 Changes of laboratory findings before and after therapy

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		BUN (mg/dl)		S. creat (mg/dl)		GOT (i.u./l)		GPT (i.u./l)		Al-P (i.u./l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	380	325	14900	2800	30.0	26.5	10	12	1.0	0.9	7	12	21	30	72	65
2	305	270	5300	4200	35.0	35.5	48	33	2.6	1.6	17	16	18	42	54	46
3	373	386	5600	6400	30.4	32.1	23	13	0.8	0.7	19	13	13	24	56	55
4	365	380	5400	2800	28.0	30.7	18	14	1.2	1.0	12	14	28	83	50	52
5	393	376	14900	3000	31.7	30.5	25	27	1.1	1.1	25	20	21	16	65	45
6	471	411	4300	4100	33.9	30.8	12	8	0.7	0.6	25	17	17	17	38	41
7	408	422	3800	4800	29.4	27.0	31	19	1.1	1.1	13	14	17	16	34	40
8	327	305	3600	4000	31.5	—	23	19	1.5	1.3	38	37	42	36	51	45
9	383	384	4200	3800	37.5	32.6	14	16	0.7	0.9	27	28	19	26	38	31
10	374	392	5200	4600	45.0	29.2	15	16	1.0	1.0	25	15	24	20	40	39
11	370	395	8200	7900	30.5	31.0	22	25	1.0	1.1	20	25	17	21	45	60
12	405	423	5600	12400	9.4	23.5	27	16	0.9	1.3	6	25	13	35	40	51
13	486	473	9300	6100	19.6	16.2	20	29	1.5	1.5	7	24	15	26	26	38

B : Before, A : After

のであった。なお、症例1と症例5でも白血球数の低下がみられたが、前者では本剤投与前より⁶⁰Co照射とエスキノン投与が行われており、本剤の副作用とは考えられなかった。また後者では投与が術直後であること、術前の白血球数が3000前後であることから、本剤の影響とは考えられなかった。また、症例13では投与後のBUNが29であるが、本例では術前にも最高35の時があり本剤の副作用とは考えられなかった。

III. 考 按

本剤は標準菌株に対する感受性では、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* において CEZ より2, 3管上まわることに注目し、また、 β -lactamase 抵抗性が期待されたため、ABPC 耐性の *E. coli* における耐性菌の頻度を CEZ と比較し、さらに ABPC 感性の *E. coli* および *Klebsiella* における感受性分布と耐性菌の頻度を求める目的で Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4 および Fig. 5 に示される実験を行った。その結果、ABPC 耐性 *E. coli* において CEZ では19株の耐性株があったのに比し本剤ではそれが7株であり、 β -lactamase 抵抗性が強いことをうかがわせた。

また、これとは別に本剤の MIC は接種菌液濃度によって大きく変動し、原液に比して100倍希釈液接種では ABPC 耐性の *E. coli* では5管以上、ABPC 感性の *E. coli* では6管以上また *Klebsiella* では5管以上感受性の分布曲線のピークが低い方へ移動することがわかった。

このように接種菌液濃度によって MIC の値が大きく変化するが、しかし、その最も MIC 値が高くなる原液接種の場合でも、例えば ABPC 耐性大腸菌に対しての MIC は CEZ より1管上まわるので、この現象がただちに本剤の欠点であるとはいえないと思われる。

次に、臨床効果についてであるが、Table 4 に示したごとく混合感染例が13例中11例 (85%) と多かったにもかかわらず、混合感染群でも45%の有効率がみられ、また全体の総合有効率が54%であったことは比較的良好な成績と思われる。

また、副作用に関して1例に本剤投与中の一過性白血球減少症と GPT の上昇をみたが、これは投与終了後2週間で正常値にもどり本剤の副作用であると考えられた。なお、発疹・痒痒感・悪心・筋注部位の疼痛などはなく、腎機能障害も認められなかったため本剤は比較的安全な薬剤であると考えられた。

結 語

1) ABPC 耐性の *E. coli* 100株について新合成抗生物質 Cefotiam (CTM, SCE-963) と CEZ の抗菌力を比較し、 β -lactamase 抵抗性について考察した。その結果、Cefotiam は CEZ より優れた抗菌力を示したが、特に100倍希釈菌液接種の場合には極めて優れた抗菌力が認められた。

2) Cefotiam の ABPC 感性 *E. coli* 50株および *Klebsiella* 49株についての抗菌力を測定したが、これらの菌

株に対しても優れた抗菌力が認められ、100倍希釈菌液接種ではやはりより優れた抗菌力が認められた。

3) 健康成人1名につき Cefotiam 250 mg 筋注時の尿中濃度を測定した。尿中濃度の最高値は 1,800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、8時間までの回収率は50.9%であった。

4) Cefotiam を複雑性尿路感染症13例に使用し、混合感染例が85%を占めていたにもかかわらず、総合有効率は54%であった。

5) Cefotiam の使用によって1例に副作用と考えられる白血球減少と GPT 上昇が見られた。

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) MIC 測定法改訂委員会 (1974年): 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。日本化学療法学会, Chemotherapy 23: 1126~1128, 1975
- 3) 河田幸道: 特別講演II, 尿路感染症における薬効評価について。第25回日本化学療法学会総会, 岐阜, Chemotherapy 26: 45~47, 1978

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN ADDITION TO ITS ANTIBACTERIAL ACTIVITY TO AMPICILLIN RESISTANT *E. COLI*

OSAMU SETSUDA, KANHIN TEI, YOSHIHITO BAN,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

Cefotiam (SCE-963) is a new cephalosporin derivative, and its stability with respect to β -lactamase is expected. The antibacterial activity of cefotiam against 12 standard strains and 100 ampicillin-resistant *E. coli* isolated clinically was investigated comparing with cefazolin. And, the results indicated that antibacterial activity of cefotiam were better than cefazolin.

The antibacterial activity of cefotiam against 50 strains of ampicillin-sensitive *E. coli* and 49 strains of *Klebsiella* was investigated almost all of these isolates were suppressed by cefotiam and more strongly in the smaller inoculum size.

Thirteen patients with complicated urinary tract infections were treated with cefotiam at a daily dose of 500 mg or 1,000 mg for 5 days, and the overall effectiveness rate was 54%.

In one cases, persistent leucocytosis and the elavation of GPT were observed.