

呼吸器感染症に対する Cefotetan (YM09330) の臨床的研究

平賀 洋明・菊地 弘毅・中橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

要 旨

β -Lactamase に対しきわめて安定で、従来の CFX, CMZ に比べ、グラム陰性菌に対し抗菌力が強く、しかも血中濃度が高く持続性である Cefotetan (CTT, YM09330) を、当科に入院した急性肺炎 6 例と他剤に無効な慢性呼吸器感染症で感染症状の明らかな 12 例合計 18 例に、原則として 1 回 1 g 1 日 2 回 (1 日 2 g) 14 日間連日点滴静注した。

臨床症状の効果判定は、三木らの評価点数基準により、一方 X 線学的改善度は、松本らの点数表をシェーマ化すると同時に、空洞、胸水、密度、濃度変化の改善度も点数化し、総合的に点数判定し下記の成績を得た。

I. 1 日 2 g 使用 16 例の点数評価による成績

A. 臨床症状効果判定は、著効 6 例、有効 5 例、やや有効 5 例、無効なして有効率(以後有効以上) 68.8%であった。

B. 胸部 X 線写真改善判定では著効 2 例、有効 7 例、やや有効 6 例、無効 1 例で有効率は 56.3%であった。

C. 起炎菌改善判定では、陰性化 11 例、減少 3 例、不変 1 例、菌交代 1 例で消失率は 68.8%、減少を含めると改善率は 87.5%であった。

D. 総合判定では、著効 6 例、有効 4 例、やや有効 6 例、無効なしで有効率は 62.5%であった(ただし急性肺炎の 6 例では臨床症状、胸部 X 線写真は全例改善し、起炎菌も全例陰性化または減少した。総合判定では著効 2 例、有効 4 例で有効率は 100%であった)。

II. 1 日 4 g 使用例で、他剤耐性の *Pseudomonas* との混合感染の肺化膿症に改善が認められた。

III. 副作用は、発疹が 1 例に 3 日目より認められ増大したので中止した。その他の臨床検査で異常値は認められなかった。

IV. 健康人に 3 日間 2 g 静注し血中濃度を測定した。18 時間後で 8.6, 2 日後の 24 時間値は 3.05, 3 日後の 24 時間値は 3.55 μ g/ml で蓄積性は認められなかった。しかし飲酒のため不快症状が注射後に認められた。

以上の成績より、呼吸器感染症に有用なる抗生物質と考えられる。

緒 言

最近、抗生物質の急激な進歩によりグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつ抗生物質が続々開発されてきている。

Cefotetan (CTT, YM09330)¹⁾ は山之内製薬中央研究所で開発された新規のセファマイシン系抗生物質 Disodium (6R, 7S)-7-[(4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1, 3-dithietan-2-yl) carboxamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio] methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo (4.2.0) oct-2-ene-2-carboxylate で、各種細菌が産出する β -lactamase に対しきわめて安定で、従来の CFX, CMZ に比

べ、グラム陰性菌に対し抗菌力が強く、しかも血中濃度は他のセファロsporin 系抗生物質より持続的である。

今回、呼吸器感染症に CTT を使用する機会を得、臨床成績および安全性を検討したので報告する。

対象および投与方法

当科に入院した急性肺炎 6 例と他剤に無効な慢性呼吸器感染症で感染症状の明らかな 12 例計 18 例に、原則として 1 回 1 g, 1 日 2 回 14 日間連続投与した。ただし、きわめて重篤な症例、重篤な心・肝・腎機能障害のある症例、

Table 1 Summary of 18 patients with RTI treated with CTT

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Severity of illness	Chest X-P	Isolated organism	Administration		Effect			Side effect	
								Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical	Chest X-photograph	Isolated organism		Total evaluation
1	M.M.	M	54	Chronic bronchitis	Moderate		<i>K. oxytoca</i>	2	15	Fair	Fair	Eliminated	Fair	-
2	H.Y.	M	49	Bronchopneumonia	Mild		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i>	2	10	Good	Good	Eliminated	Good	-
3	S.Z.	M	44	Chronic bronchitis	Moderate		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i>	2	14	Good	Unchanged	Eliminated	Fair	-
4	H.K.	M	79	Pneumonia	Moderate		<i>S. aureus</i>	2	14	Good	Excellent	Eliminated	Good	-
5	M.T.	M	55	Secondary infection of pulmonary tbc.	Moderate		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i>	2	14	Excellent	Good	Eliminated	Excellent	-
6	I.R.	F	47	Lung abscess (bronchiectasis)	Moderate		<i>P. aeruginosa</i> ?	4	14	Good	Unchanged	Unchanged	Fair	-
7	H.K.	F	39	Pneumonia	Mild		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	14	Excellent	Good	Eliminated	Excellent	-
8	K.I.	M	48	Secondary infection of pulmonary cyst	Moderate		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	14	Excellent	Good	Eliminated	Excellent	-
9	O.T.	F	72	Chronic bronchitis	Severe		<i>P. aeruginosa</i> ?	2	14	Fair	Fair	Unchanged	Fair	-
10	Y.T.	M	53	Chronic bronchitis	Moderate		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	14	Excellent	Good	Eliminated	Excellent	-
11	O.S.	F	71	Chronic bronchitis	Moderate		G (+) <i>Cocci Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	10	Excellent	Good	Eliminated	Excellent	-

Table 1 (Continued)

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Severity of illness	Chest X-P	Isolated organism	Administration		Effect			Side effect	
								Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical	Chest X-photograph	Isolated organism		Total evaluation
12	I.A.	M	85	Secondary infection of pulmonary tbc.	Severe		<i>Pseudomonas</i> ?	2	14	Good	Fair	Replaced	Fair	-
13	K.S.	F	73	Secondary infection of pulmonary tbc.	Severe		G (+) <i>Cocci</i> <i>Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	3	Administration stopped			Rash	
14	M.K.	M	45	Pneumonia	Mild		<i>K. pneumoniae</i>	2	14	Excellent	Excellent	Eliminated	Excellent	-
15	O.T.	F	41	Bronchopneumonia	Mild		<i>K. pneumoniae</i>	2	14	Fair	Good	Decreased	Good	-
16	N.T.	M	52	Emphysema	Mild		<i>K. pneumoniae</i>	2	14	Fair	Fair	Decreased	Fair	-
17	N.T.	M	33	Pneumonia	Moderate		G (+) <i>Cocci</i> <i>Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	14	Good	Fair	Eliminated	Good	-
18	M.N.	F	75	Chronic bronchitis	Moderate		G (+) <i>Cocci</i> <i>Streptococcus</i> G (-) <i>Cocci</i>	2	14	Fair	Fair	Decreased	Fair	-

原因菌が *Pseudomonas* の単独感染が明らかな症例、 β -Lactam 抗生物質にアレルギーの既往、または皮内反応陽性の症例、妊婦または授乳中の症例ははじめから除外した。

患者の背景は、性別では男11例、女7例と男が多く、年齢別では30才代2例、40才代6例、50才代4例、70才以上6例で、やや高齢者が多かった。重症度別では、軽症5例、中等症10例、重症3例で、抗菌製剤(抗結核剤は除く)および本研究の薬効評価に影響を与える薬剤の併用はおこなわなかった(Table 1)。

臨床症状の効果判定は、三木ら²⁾の評価点数基準により、一方X線学の改善度は、松本ら³⁾の点数表をシェーマ化すると同時に、空洞、胸水、密度、濃度変化の改善度も点数化した平賀ら⁴⁾の方法により総合的に点数判定した。

なお、本剤の血中濃度持続性および蓄積性を検討する目的で、1回2g 3日間静注時の血中濃度を bioassay 法で測定した。

成 績

18例中、本剤によると考えられる薬疹で中止した例と1日4g 使用した各1例を除き、1日2g 投与した16例につき点数評価した(Table 2)。

臨床症状の効果判定：最高体温点数の推移、咳嗽点数の推移、喀痰量点数の推移、喀痰性状点数の推移、呼吸困難点数の推移、胸痛点数の推移、胸部ラ音点数の推

移、脱水症状点数の推移、チアノーゼ点数の推移、白血球数点数の推移、赤沈点数の推移、CRP 点数の推移計12項目の平均値の推移から判定すると、著効6例、有効5例、やや有効5例、無効例なしで、有効以上の有効率は68.8%であった。

胸部X線写真の効果判定：基本病変点数の推移、密度点数の推移、濃度点数の推移、空洞点数の推移、蓄水量点数の推移の5項目からみた判定では、著効2例、有効7例、やや有効6例、無効1例で有効以上の有効率は56.3%であった。

起炎菌の効果判定：分離菌は *Klebsiella* 4例、*S. aureus* 1例、緑膿菌との混合感染2例で、他の9例は決定できなかった。したがって喀痰の変化も加え、松本ら³⁾の方法に準じて判定した。結果は陰性化11例、減少3例、不変1例、菌交代1例で、消失率は68.8%、減少以上の改善率は87.5%であった。

総合判定では、著効6例、有効4例、やや有効6例、無効なしで、有効以上の有効率は62.5%であった(ただし急性肺炎の6例では、臨床症状、胸部X線写真は全例改善し、起炎菌も全例陰性化または減少した。総合判定では著効2例、有効4例で有効率は100%であった)。

副 作 用

発疹が1例に3日目より認められ中止した。その他の臨床検査に、全例異常値は認められなかった。特に血小板数、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、Al-p は Fig. 1のごとく異常値は認められなかった。

血 中 濃 度

健康成人に、CTT を1回2g、3日間静注し、経時的に血中濃度を測定した。静注直後は520 μ g/ml、2時間後は138 μ g/ml、18時間目(2回目静注直前)8.6 μ g/ml、2回目静注1時間後215 μ g/ml、2時間後138 μ g/ml、3時間後100 μ g/ml、6時間後56 μ g/ml、24時間後(3回目静注直前)3.05 μ g/ml、3回目静注24時間後は3.55 μ g/mlであった(Fig. 2)。

なお、第1回目静注後は特に変化は認められなかった。当日軽く飲酒、第2回目静注後すぐ顔面紅潮し、ボーとした感じになり、平熱なのに熱感があり全身倦怠感が出現した。その後頭が重苦しい(頭重感)、転倒しないがふらふらする感じがし、思考力減弱し二日酔に似た感じが約12時間持続した。その晩、宴会があったが、普通より飲酒欲がなく、通常の半分位しか飲めなかった。第3回目静注後も同様の症状が出現し前回より幾分重い感じであり12時間持続した(被検者は酒豪)。

尿 中 濃 度

血中濃度測定と同時に尿中濃度も測定した。CTT 2g 静注2時間後1,667 μ g/ml(430ml)、3時間後927 μ g/ml

Table 2 Effects of 2 g/day administration (16 cases)

Clinical effects			
Excellent	Good	Fair	Poor
6	5	5	0
Improvement in chest X-ray photographs			
Excellent	Good	Fair	Poor
2	7	6	1
Elimination of pathogenic organisms			
Elimination	Decrease	No change	Alteration
11	3	1	1
Total evaluation			
Excellent	Good	Fair	Poor
6	4	6	0

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of CTT

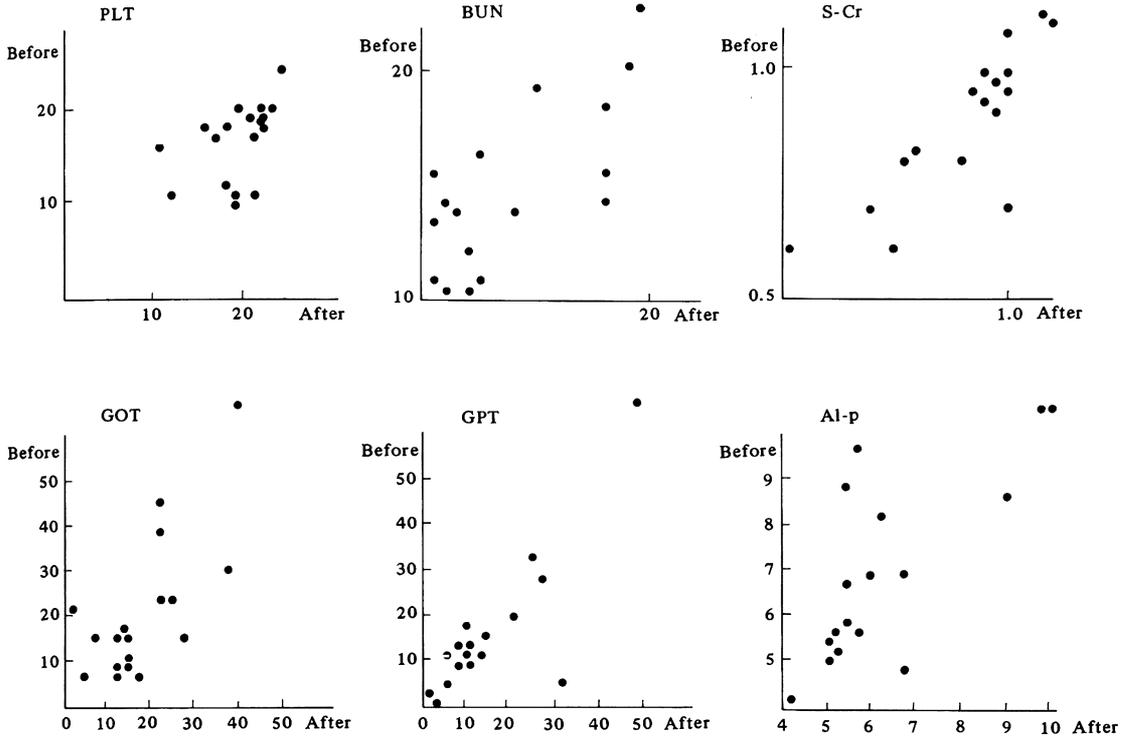
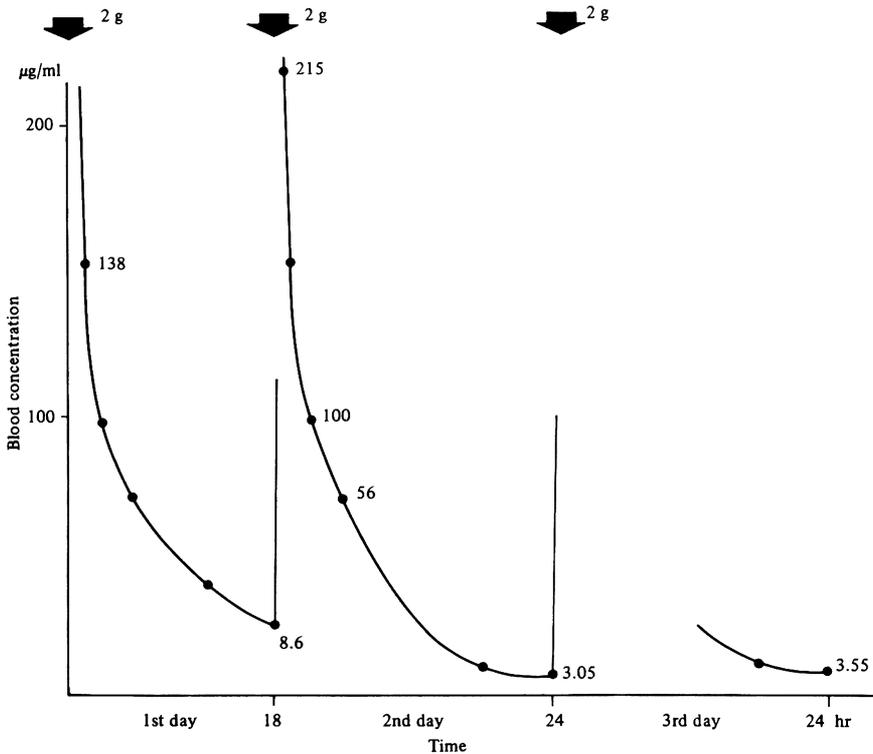


Fig. 2 Blood concentration of CTT, 2 g for 3 days successive i.v. injection



(320ml), 6時間後は1,555 μ g/mlであった。しかし以後測定しなかったため回収率, 累積回収率は計算できなかった。

喀痰中の濃度

症例 No. 6 でCTT 2g点滴静注終了1時間後の喀痰中の濃度は1.08 μ g/ml, 2時間後1.76 μ g/ml, 3時間後2.30 μ g/ml, 4時間後6.10 μ g/mlと上昇していた(Fig. 3)。

なお各種の濃度測定は, 山之内製薬株式会社中央研究所化学療法研究室で, bioassay法で測定した。

他剤無効例の検討

症例1: No. 14 M. K. 45才 男子

咳嗽, 高熱持続があり, 胸部X線写真で右下肺野に広がり3の雲状陰影が認められ入院。以後CEZ 1日4g使用せるも39 $^{\circ}$ C以上の高熱が持続, 5日目の検査成績で, 白血球数9,800, CRP 4+と不変。7日目よりCBPC 1日10gに変更し4日間使用せるも臨床症状は不変, 白血球数9,300, CRP 5+, 喀痰中に *K. pneumoniae* を証明した。CBPCは無効と判定, 中止2日後よりCTT 1日2gを投与した。変更2日目より解熱傾向を示し, 7日目には白血球数4,500と正常化し, CRPも陰性化した。胸部X線写真もほとんど吸収された(Fig. 4)。

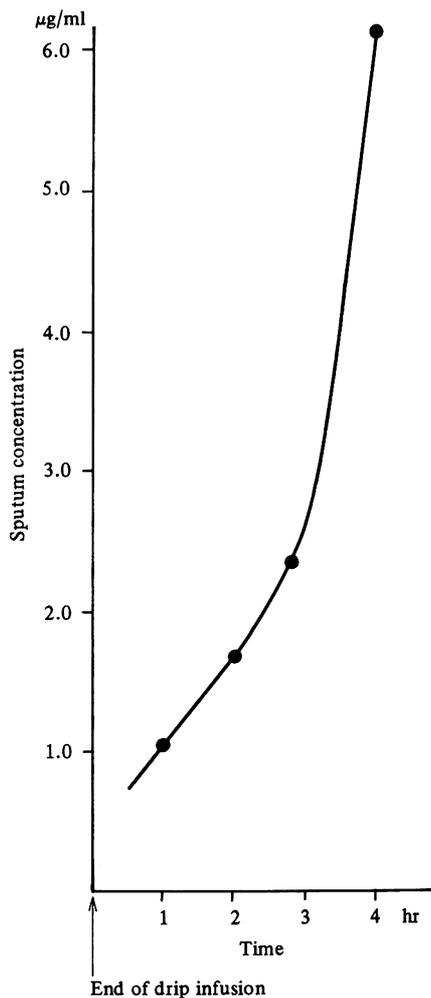
症例2: No. 6 I. R. 47才 女子

気管支拡張症のため右下葉切除, 8年後より残存肺が再燃し, 肺化膿症になり入院を繰り返している。喀痰量は1日常に100ml以上で, 緑膿菌が多数認められることよりGM, TOB等を中心とした各種抗生物質が5年間使用されている。今回はピペラシリン1日8g連日使用で, 一時軽快したが15日目頃より発熱し, 白血球数12,000, CRP 5+, 酸素吸入せるも呼吸困難不変のため, ヒト免疫グロブリン5gを1日間, 2.5gを2日間使用, 同時にCTTを1日4g点滴静注した。2日目より解熱, 以後発熱傾向なく, 一般状態も改善した(Fig. 5)。

考 案

近年, 抗菌作用が細菌細胞壁の生合成に障害を与えることで選択毒性を示す β -Lactam系抗生物質の開発が盛んに行われており, 特にセファロスポリン系抗生物質が多数出現している。CTTは山之内製薬株式会社により開発されたセファマイシン系抗生物質で, 従来のセファマイシン系抗生物質に比し, indole陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し, 血中濃度の持続時間が, 従来の β -Lactam系薬剤の中で最も長いことが特徴である。また毒性試験, 一般薬理試験, 第一相試験等よりその安全性が確認されている。一方, 臨床的検討においても約1,300例の成績が各シンポジストにより報告され⁷⁾, 本剤の評価がなされて

Fig. 3 Sputum concentration of CTT after 2 g drip infusion



いる。本報告はその一部である。しかし症例数が少ないので, 効果判定を我々独自の点数法により判定した。その結果は, 有効以上の有効率は62.5%であった。全国の呼吸器系感染症347例では⁹⁾, 総括で73.8%と高い有効率であるが, 基礎疾患ありの158例の有効率は65.8%, 基礎疾患なしの189例では80.4%と高い値を示した。一方1日の投与量が2gの同じ投与方法の全国症例169例での有効率は71.6%であり, また疾患別で見ると, 上気道感染症90.5%, 肺実質炎症78.3%, 慢性気道感染症59.3%, 胸膜感染症50.0%である。

今回の我々の成績では, 急性肺炎の有効率が100%に対し, 他は慢性気管支炎などで, これらの症例に重症例が多くまた基礎疾患を有する例が含まれ, 全国例の基礎疾患あ

Fig. 4 Case No. 14, one case ineffective to other drugs

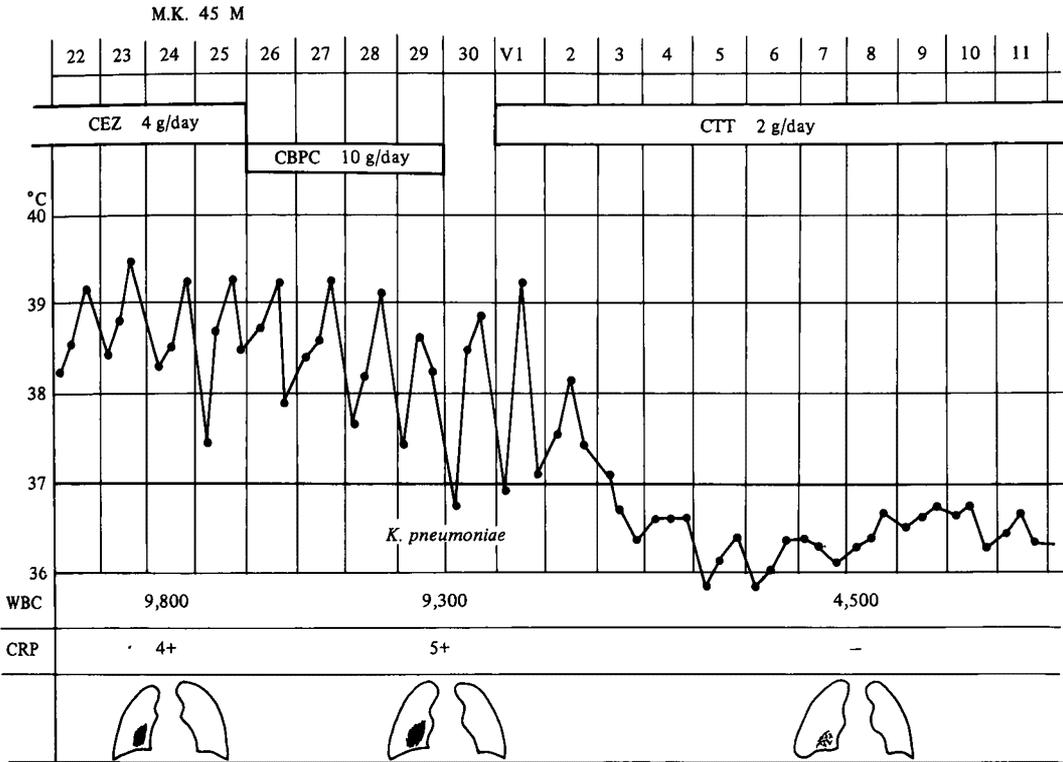
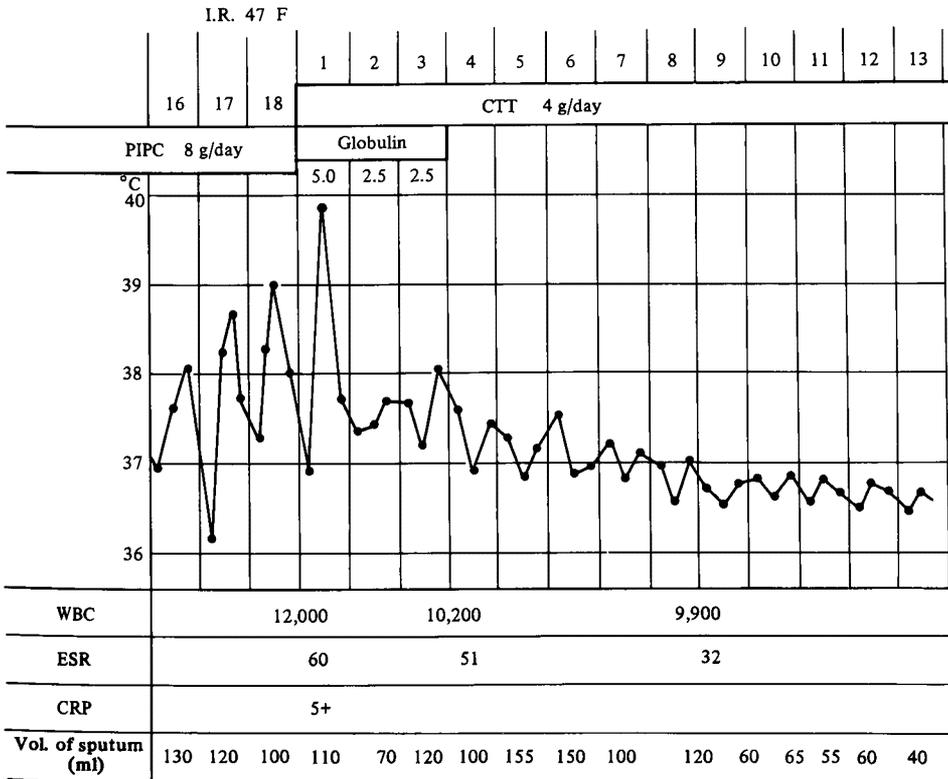


Fig. 5 Case No.6, one case ineffective to other drugs



り群および慢性気道感染症の有効率に一致し、低い値を示したと考えられる。

他剤無効例に対する臨床効果は、セフェム系前投与無効例103例中本剤による有効率は72.8%、ペニシリン系前投与70例での有効率も同様72.9%と高い値を示している。我々の場合も症例 No. 14 (Fig. 4)のごとく、CEZ, CBPC で無効例でも、本剤により著明な臨床効果を示し、また症例 No. 6 (Fig. 5)の緑膿菌との混合感染で他剤無効例でも、ヒト免疫グロリンとCTTを1日4g使用したからかもしれないが有効な成績が認められた。今後1日の投与量の問題があるが重篤な症例には4gが必要と考えられる。

副作用は全国の1,356例中37例(2.7%)うち中止例25例と他剤より幾分低い値であった⁹⁾。種類別では発疹8例、発疹・口唇浮腫1例、顔面浮腫1例、発疹・発熱4例、発熱6例、悪心4例、嘔吐1例、胸部不快感2例、下痢4例、点滴時血管痛1例、点滴中注射側手のかゆみ1例ほかに本剤と関連が疑われる発疹2例、全身倦怠感・めまい、下痢の各1例であった。なお中止例は発疹、発熱例がほとんどを占めていた。投与方法では静注群に幾分少ないようであった。我々の1例では3日目より発疹が出現し増悪傾向が認められたので中止した。その他に臨床検査値の異常は1例にも認められなかった。しかし全国集計例ではGOT, GPT値の上昇が主であるが34例に認められていた。

最近、THOMASら⁸⁾は、健康成人にCefoperazone (CPZ) 3g注射後、約350mlのビールで顔面紅潮し、倍の約700mlのビールで、顔面紅潮、速脈、発汗、連続的な頭痛の出現をみて、セファロスポリン系の抗生物質にAntabuse様の作用があると報告している。我々の場合は幾分異なるが、健康成人で血中濃度測定中に副作用が出現した。

第1回目の注射8時間後にウイスキー水割2杯(通常ボトル半分)飲酒、11時間後に2回目の注射施行、前述したごとく二日酔に似た症状が出現、8時間後の宴会では頭重感等がとれず通常の半分も飲めなかった。一種のAntabuse様の作用かもしれない。

一方、本剤は血中濃度が高く持続性であることから蓄積性が問題になる。しかし3日間2g連続静注時の実験で、18時間後8.6 μ g/ml、2日後の24時間値は3.05 μ g/ml、3日後の24時間値は3.55 μ g/mlと差が認められず蓄積性のないことが実証された。

文 献

- 1) 山之内製薬株式会社, YM09330 概要。
- 2) 三木文雄, 塩田憲三: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に対する化学療法剤の治療効果判定の基準化の試み。Chemotherapy 24: 1358, 1976
- 3) 松本慶蔵, 齋藤 玲, 横山紘一, 楠 正, 小里芳顕: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究。臨床薬理 8: 155~168, 1977
- 4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究。Jpn. J. Antibiot. 33: 1111~1124, 1980
- 5) 原 耕平: 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM09330(内科系)。1980
- 6) 深谷一太: 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM09330(副作用)。1980
- 7) 真下啓明: 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM09330(まとめ)。1980
- 8) THOMAS, S. F.; L. R. CYNTHIA & H. D. WILSON: Disulfiram-like reaction associated with a parenteral cephalosporin. Am. J. Hosp. Pharm. 37: 858~859, 1980

CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330) FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of JNR

Clinical studies were performed on cefotetan (CTT, YM09330), a new β -lactamase resistant cephem antibiotic, having more potent antibacterial activity against gram negative bacteria than those of CFX and CMZ, and accompanying with high blood concentration and long half life.

Eighteen inpatients, 6 cases of acute pneumonia and 12 cases of chronic respiratory tract infections with evident symptoms or ineffective to conventional drugs, were given 1 g b.i.d. (2 g/day) for 14 days with drip infusion.

The clinical effects were evaluated according to scoring method.

I. The results of 16 cases of 2 g per day administration.

A. Clinical responses: excellent in 6 cases, good in 5 cases, fair in 5 cases and the effective rate was 68.8%.

B. Chest X-ray photographic responses: excellent in 2 cases, good in 7 cases, fair in 6 cases, poor in 1 case and the effective rate was 56.3%.

C. Bacteriological effects: eliminated in 11 cases, reduced in 3 cases, persisted in 1 case, altered in 1 case and the elimination rate was 68.8% and the improved rate including reduction was 87.5%.

D. Overall evaluation: excellent in 6 cases, good in 4 cases, fair in 6 cases, and the effective rate was 62.5%.

Among them, acute pneumonia of 6 cases were all improved in clinical symptoms and chest X-ray photographs, the pathogenic organisms were all eliminated or decreased and effective rate was 100% including excellent in 2 cases and good in 4 cases.

II. In cases of 4 g per day administration, lung abscess of the mixed infection with *Pseudomonas* showed the improvement.

III. Adverse reaction, one case of eruption occurred from the 3rd day, thus the administration was terminated.

No abnormal values were observed in other clinical investigations.

IV. Blood concentrations of cefotetan were measured in healthy volunteer with 2 g i.v. injection for 3 days and were 8.6, 3.05 and 3.55 $\mu\text{g/ml}$ after 18, 42 and 66 hrs respectively. No accumulation was observed except unpleasant feeling probably due to drinking of alcoholic beverage.

From the results shown above, cefotetan is seemed as an effective antibiotic for respiratory infectious diseases.