

呼吸器感染症に対する Cefotetan (YM09330) の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

要 旨

呼吸器感染症に対する Cefotetan (CTT, YM09330) の臨床効果を検討し以下の成績を得た。

- 1) 13例の呼吸器感染症患者の喀痰から検出された菌は *S. aureus* 2例, β -*Streptococcus* 2例であったが, 除菌率は100%であった。
- 2) 臨床症状の検討では著効8例, 有効4例, やや有効1例であり, 有効率は92.3%であった。
- 3) 副作用は2例にみられた。2例とも発疹と発熱を伴うもので, transaminase の軽度上昇を伴った。他に一過性に transaminase が軽度上昇したものが3例あった。

Transaminase の一過性上昇および発疹出現等に注意すれば臨床上有用な薬剤であると思われる。

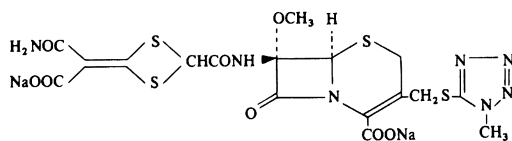
はじめに

セファマイシン系抗生剤として新しく開発された Cefotetan (CTT, YM09330) は β -lactamase にきわめて安定であり, 抗菌力も CEZ, CMZ, CFX より各種の菌に対し強いという特徴からその臨床応用に大きな期待が持たれ, すでに行われた臨床検討でもその効果が立証された¹⁻⁵⁾。

CTT は Fig. 1 のごとき構造を有し, 分子量は619.57 と比較的大きい。

我々は13例の呼吸器感染症に本剤を用い, その臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (CTT, YM09330)



目 的

下部気道系の感染症に対する CTT の臨床効果を検討した。

対 象

23才から71才までの成人男性6例, 女性7例で, 肺炎11例, 肺化膿症2例であり, 基礎疾患のないもの6例, 有するもの7例である。基礎疾患は肺癌, SLE, 肝硬変,

過敏性肺臓炎, 気管支喘息, 糖尿病+気管支喘息, のう胞状気管支拡張症がそれぞれ1例ずつである (Table 1)。

投与方法ならびに投与量

CTT 1g を1日2回5% glucose 250ml (糖尿病を有するものには生理食塩液100ml) に溶解し, 60分で点滴静注した。投与期間は11日間1例, 12日間1例, 14日間9例, 21日間1例, 25日間1例であった (Table 1)。

臨床効果判定の基準

著効: 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床的に改善が速やかでかつ著しく, 投薬72時間以内に改善傾向が認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床的に改善が投薬1週間以内に認められたもの, およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, または, 細菌学的な効果はなかったが, 投薬1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

成 績

呼吸器感染症13例に CTT を使用し, その臨床成績をまとめて Table 1, 2 に示す。

Table 1 Therapeutic effect of CTT i.v. on patients with respiratory tract infection

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Remarks
						Before	After	
1	N.M.	49 F	Pneumonia	DM Asthma bronch.	1g × 2 × 14 days	N.F.	N.F.	(-)
2	J.T.	57 M	Pneumonia	(-)	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	GOT↑, GPT↑
3	T.Y.	67 F	Pneumonia	(-)	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	(-)
4	H.H.	67 F	Pneumonia	Asthma bronch.	1g × 2 × 12	<i>S. aureus</i>	(-)	Erythema, GOT↑ GPT↑, Fever
5	M.K.	71 F	Pneumonia	Cystic bronchiectasis	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	(-)
6	U.S.	66 F	Pneumonia	(-)	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	(-)
7	T.I.	53 F	Pneumonia	Hypersensitive pneumonitis	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	(-)
8	K.K.	56 M	Lung abscess	Liver cirrhosis	1g × 2 × 21	<i>β-Streptococcus</i>	(-)	GOT↑, ALP↑
9	H.N.	47 M	Pneumonia	(Mycoplasma)	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	Thrombocytopenia
10	H.H.	47 M	Pneumonia	(Mycoplasma)	1g × 2 × 14	<i>S. aureus</i>	(-)	GOT↑, GPT↑, ALP↑
11	T.M.	54 M	Lung abscess	Lung cancer	1g × 2 × 25	<i>β-Streptococcus</i>	(-)	(-)
12	K.U.	23 M	Pneumonia	SLE	1g × 2 × 11	N.F.	N.F.	Erythema, GOT↑ GPT↑, Fever Thrombocytopenia
13	C.W.	62 F	Pneumonia	(-)	1g × 2 × 14	N.F.	N.F.	(-)

N.F.: Normal Flora

X-p 上12例はきわめて良く改善し、熱も短期間で改善した。赤沈、白血球数、CRP も改善が早かった。

検出された喀痰からの菌は *S. aureus* 2 例、*β-Streptococcus* 2 例で、他は常在菌であったが 4 例とも本剤投与終了後には消失した(除菌率100%)。

臨床効果としては著効 8 例、有効 4 例、やや有効 1 例であった(有効率92.3%)。

副作用は 2 例にみられた。発熱と発疹があり、transaminase の軽度上昇を伴った。11日、12日の投与でそれぞれ中止した。その他に臨床上是問題にならなかったが、一過性に transaminase が上昇したものが 3 例と、血小板が7.7万、9.1万と減少したものが 2 例含まれている。血小板減少の方はマイコプラズマ感染を合併したものおよび後で SLE と診断されたものに起っており、本剤との関連については断定できない。

以下に代表的症例を示す。

症例 2 (Fig. 2) : 57才、男性、肺炎 (基礎疾患なし)

55年 2 月28日発病で、発熱、咳があり、某医で風邪として AMPC 1 g を投与されたが解熱せず55年 3 月 6 日紹介された。本剤投与前には38.6℃の発熱、白血球数 9,800、赤沈 1 時間20mm、2 時間51mm、CRP + 4、咳、痰があり、右下肺野に肺炎の陰影を認めた。喀痰からは常在菌のみが検出された。3 月 7 日から CTT 1 g を 5% glucose に溶解し 60 分で点滴静注した。2 日目から平熱となり、咳は 4 日目から消失し、痰も 4 日目には10個以下に減少した。赤沈値は 7 日後には正常となり、CRP は 3 日後には +1、7 日後には (-) となった。X-p 上も 3 日後には著明に改善し、1 週間でほとんど消失した。著効と判定した。ただし 7 日後には GOT 52, GPT 68 とやや上昇したが本剤の投与継続により 14 日後には正常に戻った。

症例11(Fig. 3) : 54才、男性、肺化膿症(肺癌)

3 ヶ月前から咳があり、10日前から左の胸痛、全身倦怠感があり次第に発熱と痰を伴った。胸部 X-p 等から左

Table 2 Therapeutic effect and laboratory findings of CTT i.v. on patients with respiratory tract infection

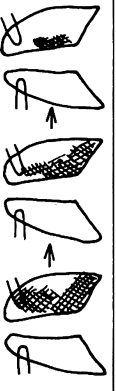
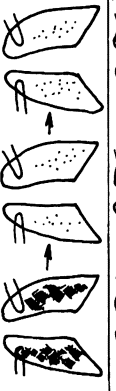
Case No.	Clinical response X-photo	Fever	ESR	WBC	CRP	BUN	Cr	GOT	GPT	ALP	Clinical effect
1		38.6 ↓ (-)	45 ↓ 15	17,500 ↓ 6,000	+4 ↓ (-)	19.6 ↓ 10.4	1.1 ↓ 1.0	420 ↓ 15	180 ↓ 15	8.8 ↓ 7.6	Excellent
2		38.6 ↓ (-)	20 ↓ 5	9,800 ↓ 8,100	+4 ↓ (-)	20.6 ↓ 13.9	1.0 ↓ 1.2	20 ↓ 28	20 ↓ 51	10.1 ↓ 8.5 ↓ 6.9	Excellent
3		38.5 ↓ (-)	140 ↓ 93	13,700 ↓ 5,800	+6 ↓ +1	11.8 ↓ 20.7	1.0 ↓ 0.9	34 ↓ 33	24 ↓ 27	13.7 ↓ 10.6	Excellent
4		38.6 ↓ (-) 38.8	22 ↓ 45	4,400 ↓ 7,000	+3 ↓ +2	17.3 ↓ 20.0	1.0 ↓ 0.9	22 ↓ 15	12 ↓ 23	7.6 ↓ 9.7 ↓ 7.2	Excellent
5		38.0 ↓ (-)	75 ↓ 7	4,500 ↓ 7,100	+4 ↓ (-)	10.3 ↓ 14.7	0.8 ↓ 0.8	21 ↓ 24	13 ↓ 28	6.6 ↓ 5.6	Excellent
6		38.0 ↓ (-)	80 ↓ 15	7,900 ↓ 6,100	+5 ↓ (-)	14.7 ↓ 17.3	0.7 ↓ 0.6	21 ↓ 17	16 ↓ 14	5.9 ↓ 9.7	Good
7		37.8 ↓ (-)	35 ↓ 21	9,500 ↓ 6,200	+3 ↓ (-)	10.8 ↓ 15.2	1.0 ↓ 1.0	13 ↓ 20	11 ↓ 14	8.0 ↓ 6.5	Good
8		38.9 ↓ (-)	80 ↓ 8	17,500 ↓ 5,800	+5 ↓ (-)	16.2 ↓ 12.1	1.0 ↓ 1.1	38 ↓ 58	21 ↓ 24	8.7 ↓ 14.5 ↓ 12.8	Excellent

Table 2 (Continued)

Fig. 2 J.T. 57 y.o. M., Pneumonia

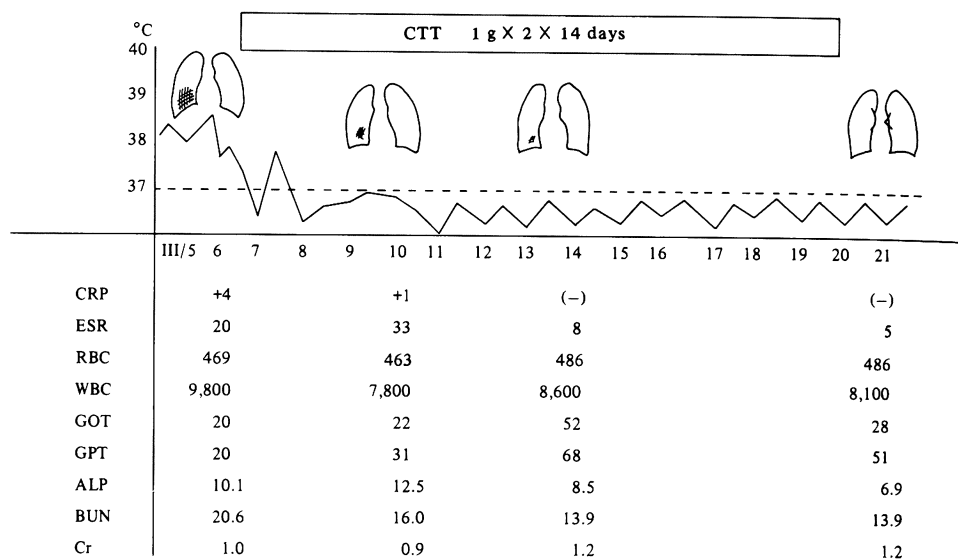
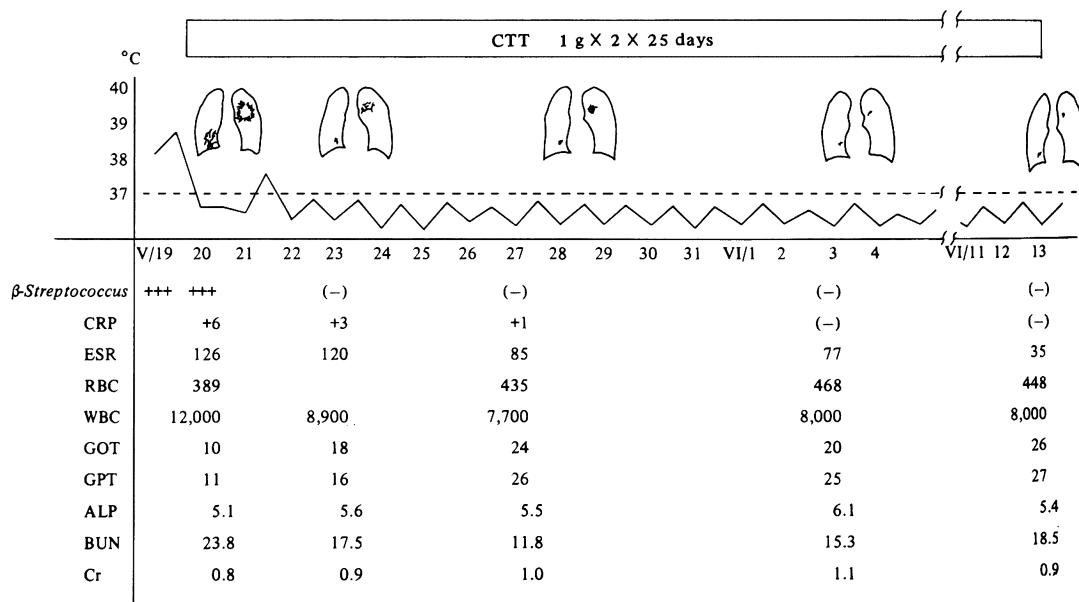


Fig. 3 T.M. 54y.o. M., Lung abscess (Lung cancer)



上肺野の肺化膿症と右下肺野の肺炎として入院、本剤による治療を開始した。喀痰からは *β-Streptococcus* が多数証明された。白血球数12,000, CRP+6, 赤沈値1時間126, 体温38.1℃, 激しい咳と膿性痰, 血痰を喀出し, 全身倦怠感が強かった。5月20日からCTT 1gを5% glucose 250mlに溶解し, 60分で点滴静注した。3日目から平熱となり, 7日後には白血球数7,700に, CRPも3日

後に+3, 7日後に+1, 14日目には(-)となった。Xpは3日後には著明に改善し, 空洞も著明に縮小した。7日後には空洞はほとんど消失した。しかし14日後になっても両肺野の陰影は残存したため精査を行ったところ, 両肺に肺癌の存在を確認し, 肺癌による閉塞性肺炎および肺化膿症と診断した。本剤は25日間投与された。著効と判定した。*β-Streptococcus*は3日後に消失した。

考 察

呼吸器感染症に対する抗生剤の使用量は、やや増量の傾向にあり、セファロスポリン系で1日4gの使用量が一般的となっているようである。CTTは*S. aureus*にはCEZ, CMZ, CFXより2～4段階劣るが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *H. influenzae*, *P. cepacia*等にはCEZ, CMZ, CFXに有意差を持ち優れていることがわかった。殺菌作用もCMZ, LMOXより強く、知りえたかぎりの β -lactamaseに安定であるとされている¹⁻⁵⁾。

1日2gのCTTにより比較的重症の呼吸器感染症に対して92.3%の有効率を示したことは注目に値する。

1g 60分の点滴で最高血中濃度が100 μ g/ml程度で、6時間後に25 μ g/ml程度を示すが、尿中排泄型で、24時間で83.9 $\pm$ 1.9%が排泄される。胆汁へは6時間後に10%弱が排泄される⁵⁾。我々の検討でも副作用について各種の詳細な検討がなされたが腎機能には全く変化は認められていない。しかし肝機能への影響はややあるようである。喀痰中濃度は2g、60分点滴で0.3 μ g/ml以上を持続し、ラットでの組織内濃度は、kidney>plasma>liver>lung>heart>spleenの順であり⁵⁾、呼吸器疾患への使用はかなり期待されるかと思われる。実際 open trial の成績では⁵⁾呼吸器系感染症での有効率は347例中73.8%であり、基礎疾患を有するもの158例中65.8%、ないもの189例中80.4%と報告されている。我々の検討ではさらに有効率が高く、実感としても効いたという印象が強い。また、除菌効果では*S. aureus* 88.9%、 β -*Streptococcus* 90.0%、*S. pneumoniae* 61.1%、*E. coli* 83.3%、*K. pneumoniae* 77.4%、*P. aeruginosa* 28.6%、*S. marcescens* 100%、*H. influenzae* 77.2%とされているが⁷⁾我々

の経験では100%であった。

今後副作用に関するデータが集積し、本剤の有用性が検討されることと思うが、十分注目に値する抗生剤であると思われる。

ま と め

13例の呼吸器感染症にCTTを用いた。肺炎11例、肺化膿症2例のうち著効8例、有効4例、やや有効1例で有効率92.3%であった。副作用は発熱、発疹と軽度のtransaminase上昇を伴ったものが2例あった。

文 献

- 1) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. vol. 1, pp. 273-275, 1980
- 2) TODA, M.; T. SAITO, K. YANO, K. SUZAKI, M. SAITO & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. *ibid.*, vol. 1, pp. 280-281, 1980
- 3) YANO, K.; K. SUZAKI, M. TODA, T. SAITO & S. MITSUHASHI : β -Lactamase inhibitory activity of YM09330. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No.159, 1980
- 4) NAKAGAWA, K.; Y. KIDO, Y. ITO, K. KOMIYA, Y. KIKUCHI, A. TACHIBANA & K. YANO : YM09330, a new parenteral cephamycin ; Pharmacokinetics in humans. *ibid.*, Abstr. No.160, 1980
- 5) 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. 1980

CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330) IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on cefotetan (CTT, YM09330), a new β -lactam antibiotic.

Cefotetan was administered to total 13 cases of respiratory tract infections (11 cases of pneumonia and 2 cases of lung abscess), at a daily dose of 2 g for 11 days (one case), 12 days (one case), 14 days (9 cases), 21 days (one case) and 25 days (one case).

Clinical response of cefotetan was excellent in 8 cases, good in 4 cases and fair in one case.

Side effects with cefotetan were observed in 2 cases consisting of skin eruption, drug induced fever and the elevation of serum transaminase.