

Cefotetan (YM09330) の基礎的・臨床的検討

神崎玲子・早川正勝・安達正則・河合美枝子・今高国夫

中野昌人・滝塚久志・岡山謙一・勝正孝

国立霞ヶ浦病院内科

要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330) について基礎的, 臨床的検討を行った。

臨床分離株26株のうち *E. coli* は5株のうち3株が MIC 0.2 μ g/ml 以下であり *K. pneumoniae* (2株), *P. mirabilis* (3株) はすべて0.1 μ g/ml 以下, *P. vulgaris* に対しても他剤より数段優れていた。

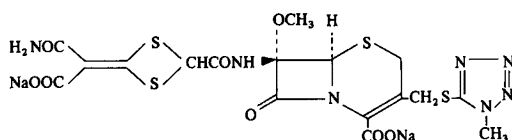
臨床成績は, 呼吸器感染症11例, 尿路感染症8例計19例について本剤を1回0.5~2gを1日2回点滴静注により4~14日間投与し, 呼吸器感染症では70%, 尿路感染症では62.5%, 全症例では66.7%の有効率であった。

副作用としては, 1例に GOT, GPT の一過性の上昇が認められた以外はとくに認められなかった。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は, 山之内製薬株式会社において開発された Cephamicin 系抗生物質である。Fig. 1 にその構造式を示した。本剤は, β -lactamase に対しきわめて安

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



定であり, 静脈内投与による血中半減期は約3時間と, 従来の β -Lactam 系薬剤の中でも著しく長く, また体内で代謝されずに高濃度で尿中に排泄される。また CFX, CMZ 等の Cephamicin 系抗生物質に比し, indole 陽性の *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等の Gram 陰性菌に対して優れた抗菌力を有するとされている。

今回我々は本剤について基礎的ならびに臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

臨床分離株に対する抗菌力

1. 材料および実験方法

本院臨床分離株26株について日本化学療法学会標準法に従い本剤および対照薬剤 (CEZ, CFX, CMZ, LMOX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2. 成績

Table 1 に示すように *E. coli* は5株中3株が

MIC 0.2 μ g/ml 以下であり, 第5株は CEZ に耐性であったが, 本剤は3.12 μ g/ml の MIC であった。*Enterobacter* に関しても CEZ, CFX, CMZ より優れており, *Klebsiella* は4株ともが MIC 0.1 μ g/ml 以下と他剤に比較して数段優れた抗菌力を示した。また, *Proteus*, *Serratia* に対してもよい感受性であった。*P. aeruginosa* は5株とも100 μ g/ml 以上といずれも耐性株であった。

以上本剤は *E. coli*, *Klebsiella* に対して非常に優れた抗菌力を示した。

臨床的検討

1. 対象

当内科に入院した19例に本剤を使用した。内訳は男性8例, 女性11例, 年齢24才から80才, 平均62.1才であった。疾患別には肺炎7例, マイコプラズマ肺炎1例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症1例および尿路感染症8例であった。

2. 投与方法および投与量

1回0.5~2g, 1日2回, 250ml および500ml の5% グルコース, または300ml の生理食塩液に溶解し点滴静注を行った。投与期間は4日~14日間, 呼吸器感染症では4日~14日間平均7.2日間, 尿路感染症では5日~11日間平均7.5日間で, 総投与量は4g から32g, 平均13.4gであった。

3. 効果判定方法

臨床諸症状の推移に加えて呼吸器感染症では胸部写真, 検査所見により, 尿路感染症では尿所見, 起因菌の消長によりそれぞれ著効, 有効, やや有効および無効の

Table 1 MICs of CTT and other cephalosporins against clinically isolated bacteria (Inoculum size: 10^8 /ml)

Organism		Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)				
		CTT	CEZ	CFX	CMZ	LMOX
<i>E. coli</i>	1	0.10	1.56	3.12	0.78	0.10
	2	0.20	1.56	3.12	0.78	0.10
	3	0.20	0.78	3.12	0.78	0.10
	4	0.78	50	12.5	6.25	0.20
	5	3.12	100	25	12.5	0.20
<i>E. cloacae</i>		6.25	100	>100	>100	0.78
<i>E. aerogenes</i>	1	0.10	1.56	3.12	0.78	0.10
	2	50	>100	>100	100	3.12
<i>K. pneumoniae</i>	1	0.10	1.56	3.12	0.78	0.20
	2	0.10	6.25	3.12	0.78	0.20
<i>K. oxytoca</i>		0.10	100	3.12	0.78	0.20
<i>K. ozaenae</i>		0.05	1.56	1.56	0.78	0.10
<i>P. mirabilis</i>	1	0.10	3.12	3.12	1.56	0.20
	2	0.10	6.25	3.12	1.56	0.20
	3	0.10	>100	3.12	1.56	0.20
<i>P. vulgaris</i>	1	0.20	>100	3.12	3.12	0.20
	2	0.20	>100	3.12	1.56	0.20
	3	0.78	>100	12.5	12.5	0.20
<i>Serratia</i>	1	0.39	>100	50	25	0.20
	2	3.12	>100	100	50	0.78
	3	6.25	>100	100	50	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	1	>100	>100	>100	>100	12.5
	2	>100	>100	>100	>100	12.5
	3	>100	>100	>100	>100	25
	4	>100	>100	>100	>100	50
	5	>100	>100	>100	>100	100

CEZ: Cefazolin CFX: Cefoxitin CMZ: Cefmetazole LMOX: Latamoxef

Table 2 Clinical result of CTT on respiratory tract infections

Case				Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	CTT		Clinical result	Side effect
No.	Name	Age	Sex				Daily (g)	Days		
1	T.I.	62	M	Pneumonia		ND	1	7	Fair	+ GOT \uparrow GPT \uparrow
2	T.I.	75	M	Pneumonia	Asthma bronchial	ND	2	14	Good	-
3	K.M.	75	M	Pneumonia	Pulmonary cancer	ND	4	7	Fair	-
4	S.A.	73	M	Pneumonia		ND	2	8	Good	-
5	K.Y.	42	M	Mycoplasma pneumonia		ND	2	7	Poor	-
6	S.Y.	70	F	Pneumonia		ND	2	7	Good	-
7	T.M.	75	F	Pneumonia	Pulmonary fibrosis Chr. renal failure	ND	4	8	Excellent	-
8	K.I.	24	F	Pneumonia		ND	2	6	Good	-
9	M.M.	36	M	Bronchiectasis		ND	2	6	Excellent	-
10	H.T.	65	F	Acute bronchitis		ND	1	4	Excellent	-
11	K.I.	74	F	Chr. bronchitis		ND	1	6	Poor	-

ND: Not determined

Table 3 Clinical result of CTT on urinary tract infections

Case				Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (count/ml)	CTT		Clinical result	Side effect
No.	Name	Age	Sex				Daily (g)	Days		
12	Y.K.	69	F	Chronic cystitis	Cerebral infarct	<i>E. coli</i> (10 ⁸ /ml) ↓ <i>S. faecalis</i> (10 ⁸ /ml)	1	7	Poor	-
13	M.Y.	61	M	Chronic cystitis	Cerebral bleeding	<i>Enterobacter</i> (10 ⁷ /ml) ↓ (-)	1	11	Excellent	
14	T.H.	55	F	Chronic cystitis	D.M.	<i>E. coli</i> (10 ⁷ /ml) ↓ (-)	2	8	Excellent	-
15	S.K.	74	F	Chronic cystitis		<i>Klebsiella</i> (10 ⁸ /ml) ↓ <i>S. faecalis</i> (10 ⁵ /ml)	2	5	Poor	
16	Y.I.	74	M	Chronic cystitis	Heart failure	<i>S. faecalis</i> (10 ⁷ /ml) ↓ (-)	2	6	Excellent	
17	I.U.	72	F	Acute pyelonephritis		<i>E. coli</i> (10 ⁸ /ml) ↓ (-)	2	7	Excellent	
18	K.I.	24	F	Acute pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> (10 ⁵ /ml) <i>S. faecalis</i> (10 ⁶ /ml) ↓ (-)	2	8	Excellent	-
19	K.G.	80	F	Acute pyelonephritis		<i>S. faecalis</i> (10 ⁸ /ml) ↓ <i>S. faecalis</i> (10 ⁸ /ml)	2	8	Poor	-

Fig. 2 Case 7 Pneumonia (Pulmonary fibrosis, Chr. renal failure)

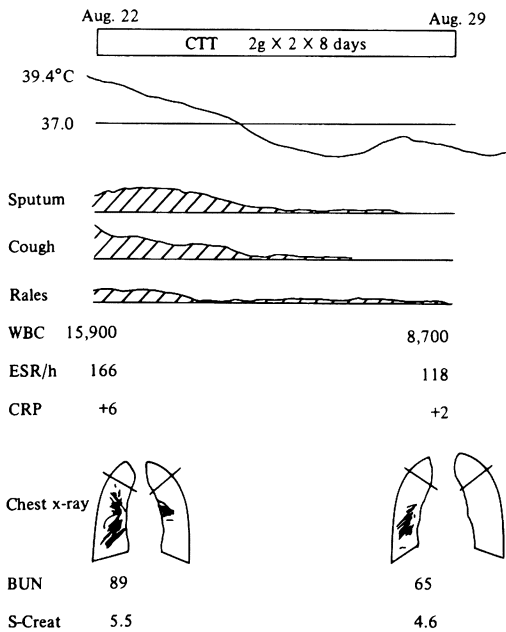


Fig. 3 Case 9 Bronchiectasis

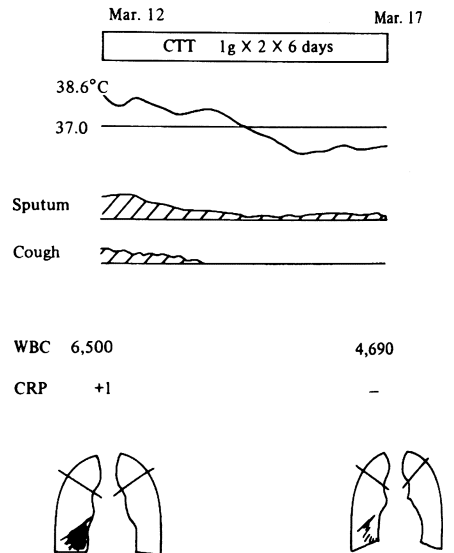


Table 4 Laboratory findings before and after treatment of CTT

No.	Case		Total dose (g)	RBC (M: 410~530 F: 380~480)* (10 ⁴ /mm ³)	WBC (5,000 ~ 8,500) (/mm ³)	Platelet (15 ~ 30) (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (8 ~ 50) (mU/ml)	S-GPT (8 ~ 50) (mU/ml)	BUN (10 ~ 20) (mg/dl)	S-Creatinine (0.7 ~ 1.4) (mg/dl)
	Age	Sex								
1	62	M	7	510 → 485	14,300 → 5,700	22.2 → 28.0	32 → 80	38 → 85	21 → 12	1.2 → 1.0
2	75	M	28	405 → 425	14,200 → 7,400	29.7 → 35.2	24 → 19	19 → 18	14 → 16	1.3 → 1.4
3	75	M	28	445 → 368	9,250 → 7,720	26.7 → 23.3	127 → N.T.	72 → N.T.	18 → N.T.	1.0 → N.T.
4	73	M	16	375 → 402	6,790 → 5,590	N.T. → 33.7	124 → 50	100 → 70	15 → 9	1.3 → 0.7
5	42	M	14	502 → N.T.**	9,700 → N.T.	32.4 → N.T.	85 → 43	237 → 123	12 → 8	1.0 → 1.0
6	70	F	14	416 → 414	6,500 → 6,730	20.8 → 30.0	217 → 56	328 → 252	8 → 9	0.6 → 0.7
7	75	F	32	173 → 263	15,900 → 8,700	20.6 → 28.9	22 → 20	8 → 10	89 → 65	5.5 → 4.6
8	24	F	12	378 → 350	8,500 → 5,400	17.9 → 18.0	99 → 23	79 → 41	11 → 10	0.9 → 0.9
9	36	M	12	467 → 468	6,500 → 4,690	15.9 → 18.1	23 → 28	37 → 33	10 → 13	1.3 → 1.1
10	65	F	4	306 → 354	4,190 → 3,180	12.9 → 13.6	32 → 26	18 → 31	9 → N.T.	0.8 → N.T.
11	74	F	6	406 → 426	11,000 → 6,260	20.0 → 38.2	20 → 21	21 → 22	18 → 16	1.1 → 0.9
12	69	F	7	332 → 338	19,780 → 7,300	27.9 → 34.5	25 → 13	22 → 13	10 → 12	0.8 → 0.8
13	61	M	11	314 → 418	14,900 → 8,700	26.0 → 29.5	26 → 33	23 → 40	14 → 9	0.7 → 0.7
14	55	F	16	357 → 344	11,800 → 5,740	11.9 → 27.4	20 → 34	28 → 28	40 → 8	1.3 → 0.6
15	74	F	10	374 → N.T.	5,510 → N.T.	23.5 → N.T.	27 → 29	5 → 8	7 → 6	1.0 → 1.0
16	74	M	12	356 → 367	6,730 → 6,830	25.7 → 25.0	25 → 28	11 → 18	21 → 15	1.2 → 1.1
17	72	F	14	366 → 316	18,300 → 5,140	15.0 → 13.7	27 → 25	8 → 12	17 → 9	1.4 → 1.1
18	24	F	16	378 → 350	8,500 → 5,400	17.9 → 16.0	99 → 23	79 → 41	11 → 10	0.9 → 0.9
19	80	F	16	373 → 364	13,670 → 6,650	18.9 → 19.5	22 → 23	12 → 13	21 → 20	1.3 → 1.1

* : Normal range ** N.T. : Not tested Before → After

4段階に総合的に判定した。

副作用については肝機能(GOT, GPT), 腎機能(BUN Creatinine), 末梢血液像の諸検査を投与前, 投与後に実施するとともに, 自覚症状を観察した。

4. 臨床成績

Table 2に示したように, 呼吸器感染症11例では著効3例(肺炎1例, 気管支拡張症1例, 急性気管支炎1例), 有効4例(肺炎4例), やや有効2例(肺炎2例)および無効2例(マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎1例)であり, 有効率は63.6%, 症例5のマイコプラズマ肺炎を除くと70%の有効率であった。

尿路感染症では Table 3に掲げたように8例中5例が著効で有効率は62.5%であった。起因菌別臨床効果を見ると, *E. coli* 3例中2例に菌の消失をみ, 1例は*S. faecalis*に菌交代し, *S. faecalis* 2例中1例は消失, 1例は不変であった。*Klebsiella*の1例は*S. faecalis*に菌交代した。また, *Enterobacter*(1例), *Klebsiella*と*S. faecalis*の混合感染症1例に菌の消失をみた。

以下に代表的症例の経過を報告する。

症例7: T. M. 75才, 女性, 肺炎(肺線維症, 慢性腎不全合併)

39.4℃の発熱, 喀痰, 咳嗽で入院, 慢性腎不全(BUN 89 mg/dl, S-Cr 5.5mg/dl)の合併があったが腎機能に留意しつつCTTを1回2g, 1日2回, 8日間点滴静注したところ3日目には解熱し咳嗽, 喀痰の減少をみるとともに胸部レ線も改善しBUN, S-Crもそれぞれ89mg/dl→65mg/dl, 5.5mg/dl→4.6mg/dlとなり増悪は認められなかった(Fig. 2)。

症例9: M. M. 36才, 男性, 気管支拡張症

38.6℃の発熱で入院, 以前にも感染増悪をくりかえしている患者である。今回左下肺野に異常陰影の増強および多量の喀痰が認められた。本剤1g, 1日2回6日間投

与したところ, 3日目より解熱, 6日目には肺野陰影の改善を呈し, 著効とした症例であった(Fig. 3)。

5. 副作用 (Table 4)

自覚的な副作用は皆無であった。また検査所見において, 投与後血清GOT, GPTの一過性上昇(症例1)が認められたが, その後の再検で正常化した。なおその他腎機能および末梢血液像には, 本剤投与が原因と考えられる変動は認められなかった。

考 案

CTTは, とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く, また indole 陽性の *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などにも強い抗菌力を示すとされている¹⁾。

本院臨床分離株における成績では, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia* に対して他剤(CEZ, CFX, CMZ)と比較し数段優れた抗菌力を示しこれらの報告と一致した成績を得た。

臨床検討例19例のうち著効8例, 有効4例, やや有効2例, 無効5例, うちマイコプラズマ肺炎1例で, 有効率66.7%(除外マイコプラズマ肺炎)であった。起因菌の同定できた尿路感染症8例中無効例は, 菌交代2例(*E. coli*→*S. faecalis*, *Klebsiella*→*S. faecalis*), 不変1例(*S. faecalis*)であり, いずれも*S. faecalis*の出現を認めている。また副作用の点では, GOT, GPTの軽度上昇を1例認めたのみであった。

以上より, CTTは副作用も軽微で, 有力なるCeph-mycin系抗生物質といえる。

文 献

- 1) 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

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

REIKO KANZAKI, MASAKATSU HAYAKAWA, MASANORI ADACHI,
MIEKO KAWAI, KUNIO IMATAKA, MASATO NAKANO,
HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

We conducted experimental and clinical studies on cefotetan (CTT, YM09330).

Among the 26 strains of clinically isolated bacteria, cefotetan effectively inhibited 3 out of 5 strains of *E. coli* at ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 2 strains of *K. pneumoniae* and 3 strains of *P. mirabilis* at 0.1 $\mu\text{g/ml}$. It also proved to be several levels superior to other drugs against *P. vulgaris*.

Clinical results based on a total of 19 cases (11 cases of respiratory tract infections and 8 cases of urinary tract infections) showed that when this drug was administered by drip-infusion twice a day, each time 0.5 to 2 g over a period of 4 to 14 days, the effective rate for all cases was 66.7% being 70% for respiratory tract infections and 62.5% for urinary tract infections. No side-effects were observed except for one case in which a transitory elevation in S-GOT and S-GPT was seen.