

## Cefotetan (YM09330) の臨床的検討

熊田 徹平・大井 聖至

東京女子医科大学内科

## 要 旨

新しく開発された Cepharmycin 系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) について、内科領域での臨床的検討を行った。

入院症例 5 例について検討した。疾患別では尿路感染症 4 例(腎盂腎炎 2 例, 慢性膀胱炎 2 例), 肺炎 1 例であった。原因菌は *P. mirabilis*, *E. coli* および *Enterobacter* と *S. epidermidis* の混合感染であり, 肺炎例では不明であった。投与法は全例 1 日 2 回点滴静注で, 1 日量 1~4g で 7~10 日使用した。臨床成績は尿路感染では有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であり, 肺炎例は有効であった。

副作用はとくに認めず, 臨床検査成績では 1 例に GPT 上昇, 1 例に Al-P 上昇が認められた。

## はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は新しく開発された Cepharmycin 系抗生物質である。従来の同系列薬剤に比べグラム陰性桿菌とくに indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* 等に優れた抗菌力を示し, 血中濃度半減期の長いことが特徴とされている。今回, 内科領域での各種感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

## 対象, 投与法

対象患者は入院症例の男性 2 名, 女性 2 名(うち 1 名 2

回投与)である。年齢は 32~85 才である。検討症例は総計 5 例であり, 疾患別では尿路感染症 4 例(腎盂腎炎 2 例, 慢性膀胱炎 2 例), 肺炎 1 例である。

原因菌は, 腎盂腎炎例では *P. mirabilis* および *E. coli*, 慢性膀胱炎例では *E. cloacae* と *S. epidermidis* の混合感染であり, 肺炎例は原因菌不明であった。

投与方法は全例, 5%ブドウ糖液 100ml に溶解し 30分~1 時間かけて点滴静注した。投与量は 1 回 0.5~2.0g で 1 日 2 回投与し, 投与日数は 7~10 日, 総投与量は 8~36g であった。

Table 1 Clinical results of CTT

No.	Age	Sex	Diagnosis	Bacteriological effect	Dose Days	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	65	M	Chr. pyelonephritis	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup> ..... (-)	0.5 g × 2 10	(+)	Al-P ↑	
2	32	F	Chr. pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> ..... (-)	0.5 g × 2 8	(±)	GPT ↑	
3	85	F	Chr. cystitis	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>6</sup> ..... 10 <sup>6</sup> <i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup> ..... 10 <sup>6</sup>	0.5 g × 2 0.5 g × 2 8	(-)	(-)	
4	85	F	Chr. cystitis	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>6</sup> ..... (-) <i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup> ..... (-)	1.0 g × 2 7	(+)	(-)	<i>S. faecalis</i> (-) ..... 10 <sup>6</sup>
5	40	M	Pneumonia	Unknown	2.0 g × 2 9	(+)	(-)	

## 臨床成績

症例の概要は Table 1 に示すごとくであり、効果判定は臨床症状、検査成績の改善の有無および細菌学的成績を観察し、著効(++)、有効(+), やや有効(±), 無効(-)と判定した。

症例 1 は慢性腎盂腎炎の症例で、基礎疾患として気管支喘息があった。尿混濁と排尿困難を認め、尿培養にて *P. mirabilis* 10<sup>6</sup>/ml を検出した。本剤 0.5g 1 日 2 回投与にて 5 日目には細菌尿・排尿困難は消失した。膿尿も軽減を認めたが、10 日使用後も軽度持続した。細菌尿・自覚症状の改善より有効と判定した。

症例 2 の腎盂腎炎例は、以前より時々腰痛を認め、I. P. にて腎盂奇形と造影欠損を認めていた。発熱を主訴として来院、膿尿・血尿・白血球増多、CRP 上昇を認めた。尿培養にて *E. coli* 10<sup>6</sup>/ml を検出した。この菌の本剤に対する MIC は 10<sup>6</sup>/ml 接種で 0.05 $\mu$ g/ml であった。本剤 0.5g 1 日 2 回投与にて 4 日目に下熱し、白血球数も正常化、細菌尿も消失した。しかし、CRP は改善せず、膿尿も 8 日間投与後にて軽減したが消失しなかった。効果判定としてはやや有効とした。

症例 3 および 4 は同一例であるが、膀胱腫瘍を基礎疾患とし、留置カテーテルを施行中膀胱炎を繰り返していた。膿尿の再燃を認め、尿培養にて *E. cloacae* および *S. epidermidis* 10<sup>6</sup>/ml を検出した。これらの菌の本剤に対

する MIC はともに 100 $\mu$ g/ml 以上であった。本剤 0.5g 1 日 2 回使用したが、膿尿・細菌尿とも改善は認められなかった(症例 3)。8 日間投与したのち他剤に変更した。しかし微熱、CRP 2+ を認めたので再び本剤を増量使用した。膿尿の持続、尿培養にても前回と同様の菌を検出した。本剤に対する MIC も前回と同じく 100 $\mu$ g/ml 以上であった。投与量を 1.0g 1 日 2 回に増量したところ、4 日後には上記の菌は消失したが、*S. faecalis* が 10<sup>6</sup>/ml に認められ、膿尿・微熱も消失した。CRP は不変であった。臨床効果としては、細菌尿と膿尿の消失より、有効と判定した。

症例 5 は肺炎例で、起炎菌は不明であった。発熱・咳嗽・右胸痛を主訴とし、胸部レ線写真にて右中葉に肺炎像を認めた。白血球数 10,600、血沈 1 時間 62、CRP 2+ であった。本剤 1 回 2.0g 1 日 2 回投与し、5 日目に下熱し、自覚症状・白血球数・血沈は改善した(Fig. 1)。しかし、CRP の改善は遷延した。胸部レ線写真にて陰影の消失が認められ、臨床効果は有効と判定した。

## 副作用

皮内テストは全例陰性で、皮内テスト陽性による中止例はなかった。

本剤投与前、投与 4 日目および投与終了時における臨床検査成績を Table 2 に示した。

症例 1 および 2 において、本剤投与 4 日目に GOT、

Fig. 1 Clinical course of case 5. 40 y, Male, Pneumonia (Bact. orig. Unknown)

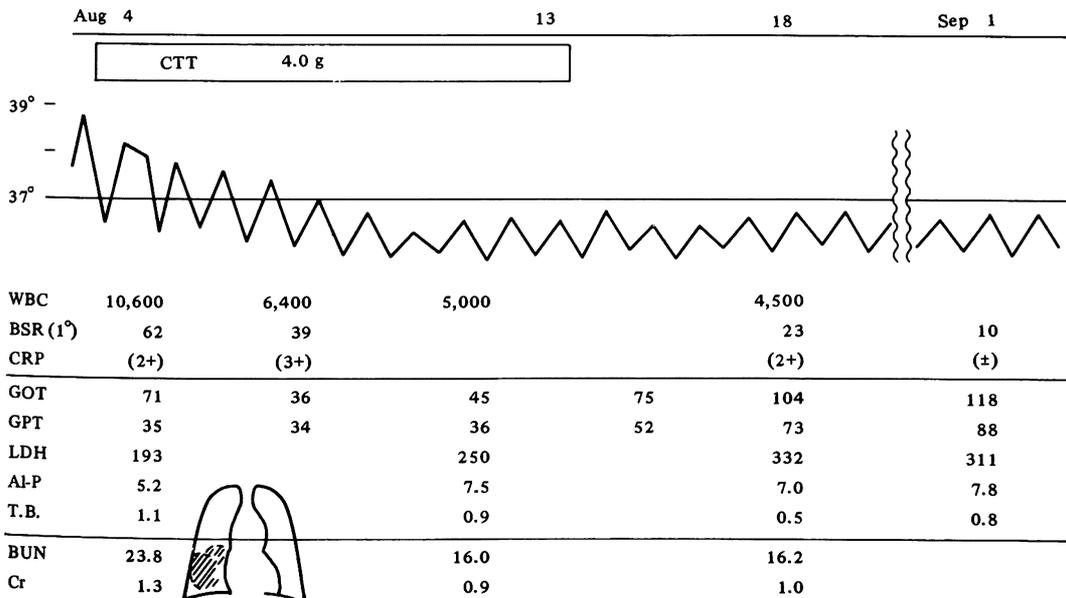


Table 2 Laboratory data before and after CTT therapy

	1		2		3		4		5	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC	426	429	535	498	395	447	393	384	365	424
Hb	13.5	13.7	11.1	10.6	12.1	13.1	12.9	12.4		
Ht	39	41	35	33	34	38	36	36	36	41
WBC	7,400	7,500	11,200	6,100	3,900	4,900	5,100	5,100	10,600	5,000
GOT	12	35	35	29	39	25	65	66	71	45
GPT	5	21	14	44	25	13	40	27	35	36
Al-P	7.6	11.1	4.3	7.3	5.4	9.7	7.5	7.7	5.2	7.5
T.B.	0.2	0.2	0.5	0.1	0.4	0.4	0.4	0.4	1.1	0.9
BUN	15.9	21.0	14.6	15.5	16.9	15.4	16.2	12.8	23.8	16.0
Cr	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	1.3	0.9

B: Before therapy

A: After therapy

GPT, Al-Pの上昇をみたが、本剤の投与を継続し、投与終了時には症例1ではAl-P 11.1, 症例2でGPT 44が異常値として認められたがいずれも投与中止後正常に復した。症例5は投与終了時頃より、GOT, GPT, LDHが上昇したが、投与前のGOTは71であり、投与終了後も持続しているため本剤の影響が否か判定不能であった。

### 考 按

CTTはCepharmycin系抗生剤であり、従来の同系薬剤に比べ、indole陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*等のグラム陰性桿菌に比較的良好な抗菌力を示すことが知られている。第28回日本化学療法学会西日本支部総会において本剤に関するシンポジウムが行われ、全国研究機関の集計成績が示された<sup>1)</sup>。

本剤の抗菌スペクトルがグラム陰性桿菌に対してすぐれており、とくに上記菌種でよい抗菌力を示すと同時に、半減期が長いことが特徴とされた。

今回の臨床成績は主に尿路感染症であったが、0.5g×1日2回投与では、必ずしも良い成績ではなかった。しかし、0.5g×2で効果のなかった *Enterobacter* (MIC 100 µg/ml以上) に対して、1.0g×2で効果が認められた。本剤は、尿路感染に関して投与量は他のCephem系薬剤に比べ減少することについてはなお検討が必要と思われる。本剤の血中半減期が長いことを臨床的に評価するには呼吸器系、胆道系疾患などでの検討が必要であり、私たちの成績は1例のみであり、今後の検討にまちたい。

副作用については5例とも特に認められなかったが、

使用前後における臨床検査値の変動で本剤と関連のあると思われるものにAl-P, GOTの上昇が各1例ずつ認められた。本剤投与中、一過性の肝機能値上昇があり、投与時には肝機能についての注意が必要と思われた。

以上本剤の臨床効果は有効3例、やや有効1例、無効1例であった。血中半減期の長いことと臨床適応との関係について各種感染症についての検討が必要と思われる。なお本剤は3位の側鎖がmethylthiotetrazole基であり、この基にdisulfiram様作用のあることが、他の一部のCephem系薬剤で知られている<sup>2-5)</sup>ので、とくに血中半減期の長いこととの兼ね合いから、本剤については十分な検討を必要とするものである。

### 文 献

- 1) 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、1980
- 2) FOSTER, T. S.; C. R. RAEHL & H. D. WILSON: Disulfiram-like reaction associated with a parenteral cephalosporin. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 858-859, 1980
- 3) McMAHON, F. G.: Disulfiram-like reaction to a cephalosporin. *J. Amer. Med. Assoc.* 243: 2397, 1980
- 4) NEU, H. C. & A. S. PRINCE. Interaction between moxalactam and alcohol. *Lancet* i: 1422, 1980
- 5) PORTIER, H.; J. M. CHALOPIN, M. FREYSZ & Y. TANTER: Interaction between cephalosporins and alcohol. *Lancet* ii: 263, 1980

## CLINICAL STUDY OF CEFOTETAN (YM09330)

TEPPEI KUMADA and SATOSHI OHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

We conducted a clinical study in the field of internal medicine on the newly developed cephamycin-type antibiotic cefotetan (CTT, YM09330).

The study was conducted on 5 inpatients; 4 cases of urinary tract infections including chronic pyelonephritis (2 cases) and chronic cystitis (2 cases), and one case of pneumonia. The causative bacteria included *P. mirabilis*, *E. coli*, and one mixed infection of *Enterobacter* and *S. epidermidis*. The bacteria of pneumonia remained unknown.

The method of administration for all cases was drip infusion twice a day at a daily dosage of between 1 and 4 g over a period of 7 to 10 days.

Clinical results showed that it was good in two cases of urinary tract infection and one case of pneumonia and fair in one case and poor in one case of urinary tract infection.

No side effects were observed except that in one case a rise in the GPT and in one case a rise in the alkaline-phosphatase was observed.