

Cefotetan (YM09330) の臨床的検討

中川圭一・小山 優・渡辺健太郎・川口義明・中沢浩亮
 東京共済病院内科
 横沢光博
 東京共済病院検査科

要　旨

我々は臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *S. marcescens* 各25株に対する Cefotetan (CTT, YM09330) の MIC を CMZ, LMOX, CPZ と比較検討したところ、*S. aureus* に対しては $\geq 12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ で最も劣り、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては LMOX とほぼ同様で CMZ より若干すぐれ、*P. morganii* に対しては LMOX, CPZ と大体同程度であり、CMZ よりすぐれ、*S. marcescens* に対しては LMOX と同程度で、CPZ, CMZ よりかなりすぐれていた。また 2 例の患者に 0.5~1.0g を静注あるいは点滴静注で連投した際の血中濃度を測定したが、投与後高い血中濃度が得られ、12時間後でも 0.5g 点滴静注で $> 5.0\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.0g 静注で $> 10\mu\text{g}/\text{ml}$ の高値を保つが蓄積作用は認められなかった。

臨床投与例は 21 例で、1 回 0.5g または 1.0g を静注または点滴静注で 1 日 2 回投与で治療した。RTI は、16 例でそのうち Pneumonia が 13 例、Infected bronchiectasis が 3 例である。Pneumonia 13 例に対する本剤の効果は著効 7 例、有効 4 例、やや有効 2 例で無効例はなかった。Bronchiectasis の 3 例に対してはそれぞれ有効、やや有効、無効の結果をえた。BTI 3 例に対しては 2 例有効、1 例無効、UTI 2 例には全例有効の結果をえた。

副作用としては臨床的には特記すべきものは全くみられなかった。検査値異常としては好酸球增多をきたしたもののが 2 例、好中球が減少し、リンパ球增多をきたしたもののが 1 例、GOT, GPT の一過性上昇 1 例がみられた。

緒　　言

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所において開発された新規のセファマイシン系抗生物質であり、CFX, CMZ に比し indole(+) *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌 (GNR) に対し特にすぐれた抗菌力を有する^{1,2)}。また静脈内投与した際の血中濃度は、従来のセファロスルピリン系抗生物質に比し、持続時間が長いことが特徴である^{1,3)}。

我々は、本剤につき臨床分離の各種細菌に対する抗菌力および患者に本剤を投与した際の血中濃度を測定し、21 例の各種感染症に本剤を投与したので、それらの成績について報告する。

抗　　菌　　力

1. 材料および方法

当院中央検査室において臨床材料より分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.*

morganii, *S. marcescens* 各 25 株に対する CTT の MIC を CMZ, LMOX, CPZ のそれと比較した。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は overnight culture ($10^8\text{cells}/\text{ml}$) と 100 倍希釈 ($10^6\text{cells}/\text{ml}$) の 2 種類とした。

2. 成　　績

S. aureus に対する本剤の抗菌力は Fig. 1, 2 に示すように他の 3 剤に比し最も劣り、すべての株が $\geq 12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示した。*E. coli* に対しては Fig. 3, 4 に示すように $10^6\text{cells}/\text{ml}$ 接種で MIC は $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、CMZ, CPZ より優れ、LMOX と同等の抗菌力を示した。

K. pneumoniae に対しては Fig. 5, 6 に示すように $10^6\text{cell}/\text{ml}$ 接種では LMOX と同様他の 2 剤よりも優れていたが、 $10^8\text{cells}/\text{ml}$ 接種では CMZ, CPZ より劣っていた。

P. mirabilis に対しては Fig. 7, 8 に示すように LMOX とほぼ同様で、CPZ, CMZ より優れた抗菌力を示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

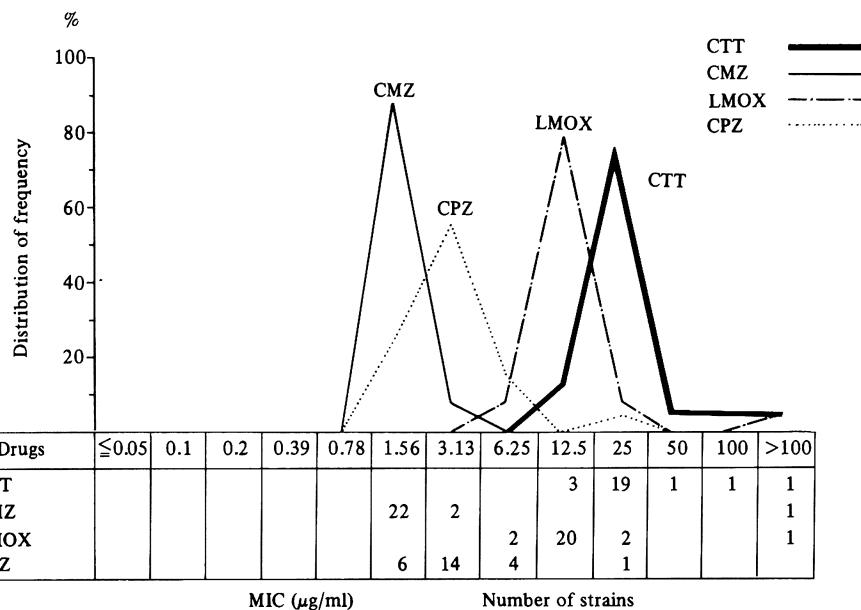
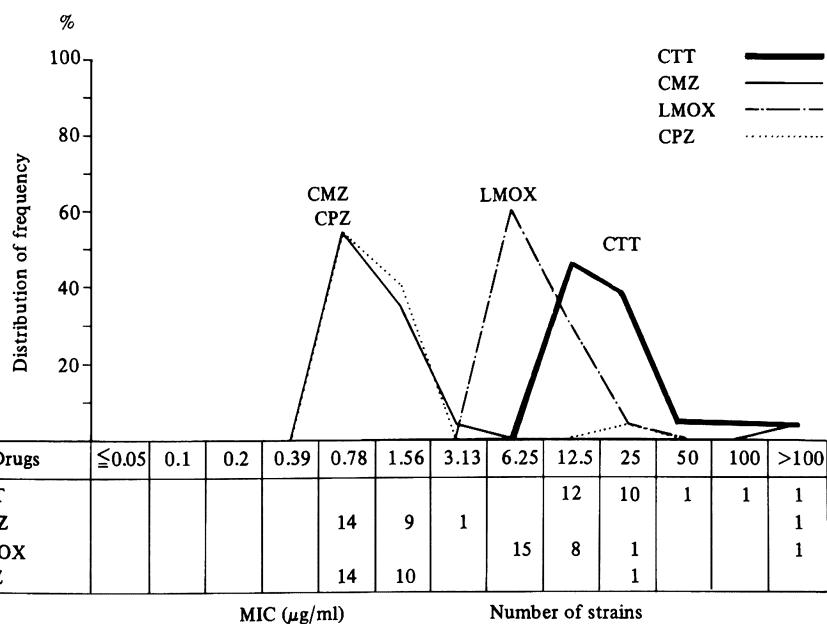
S. aureus 10⁸ CFU/ml10⁶ CFU/ml

Fig. 2 Correlogram of MIC

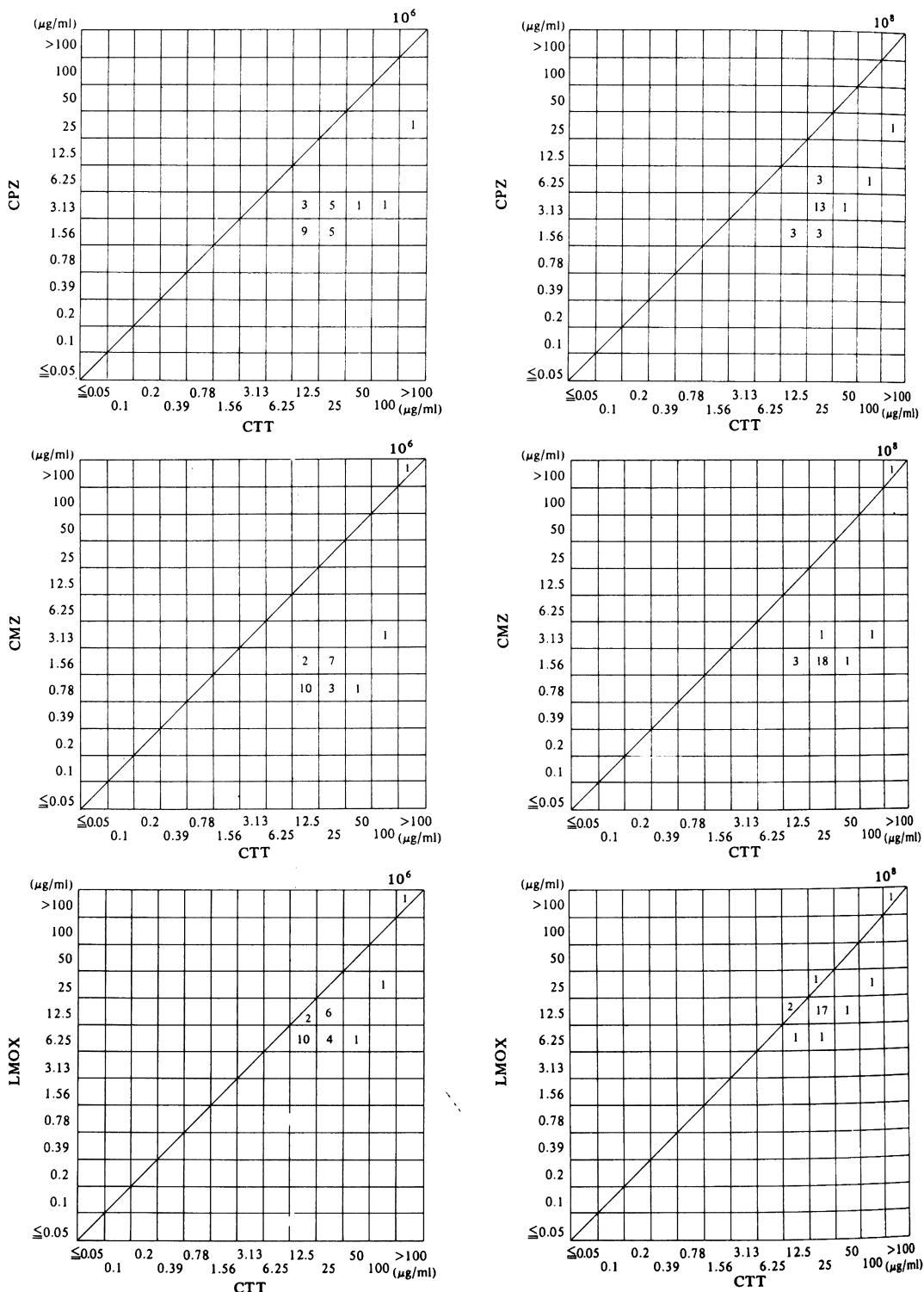
S. aureus n = 25

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

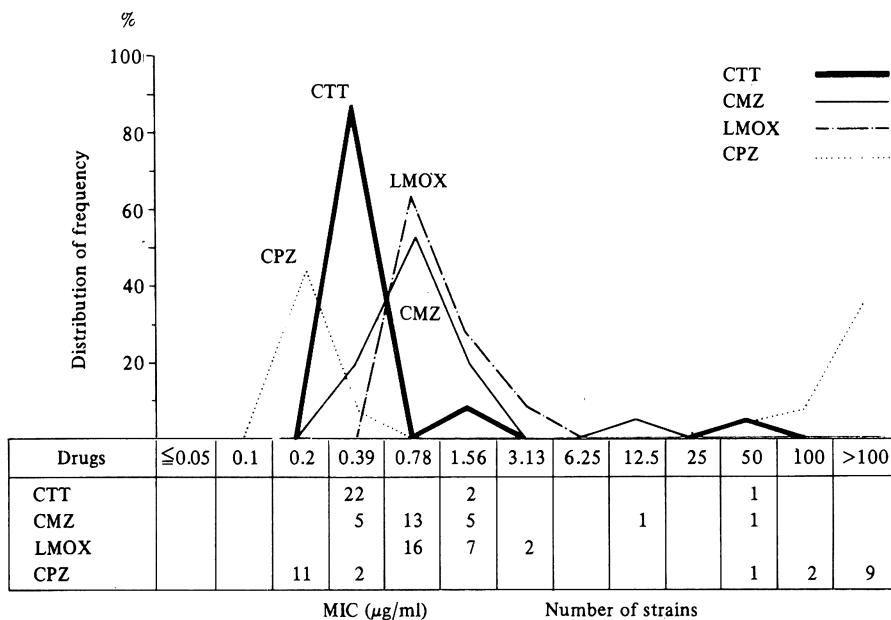
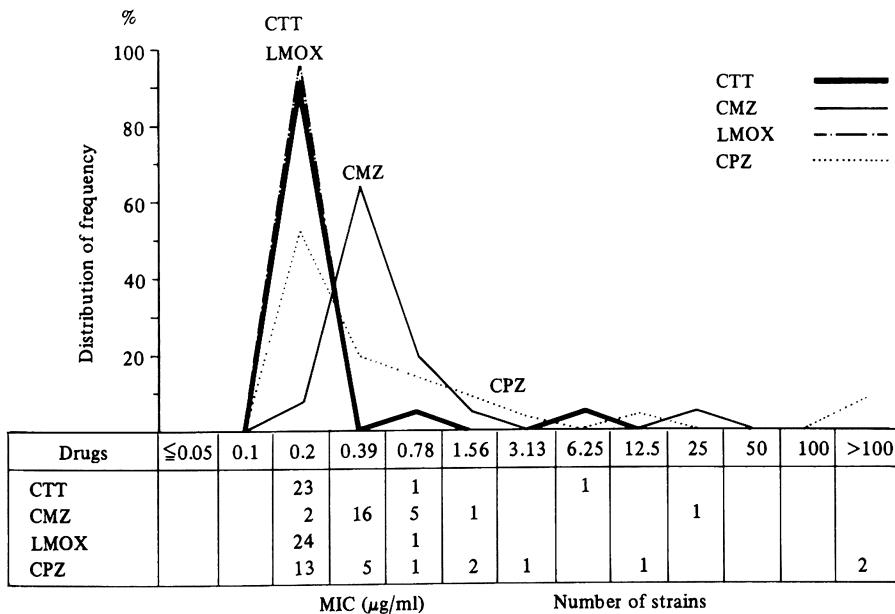
E. coli 10⁸ CFU/ml10⁶ CFU/ml

Fig. 4 Correlogram of MIC

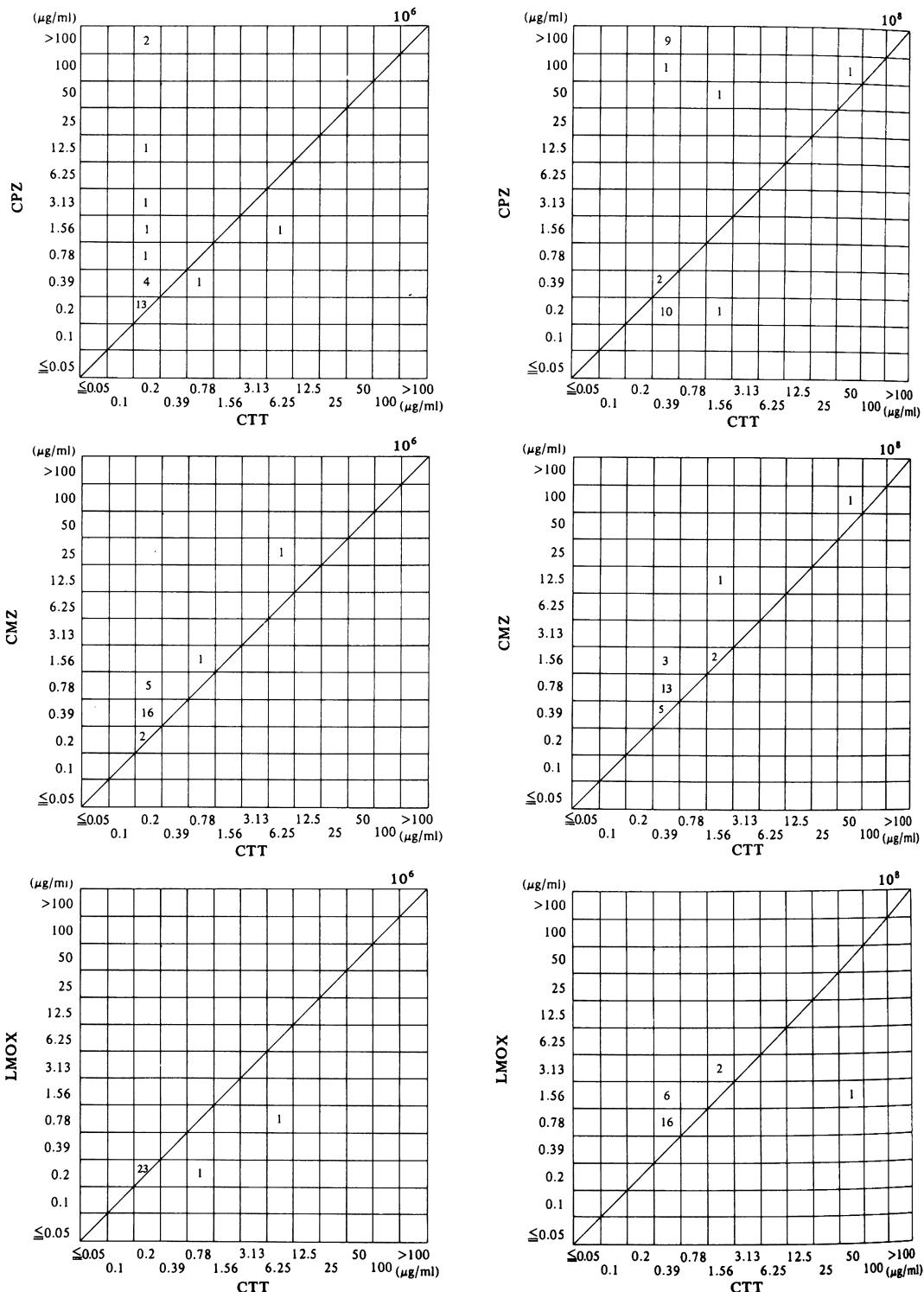
E. coli n = 25

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

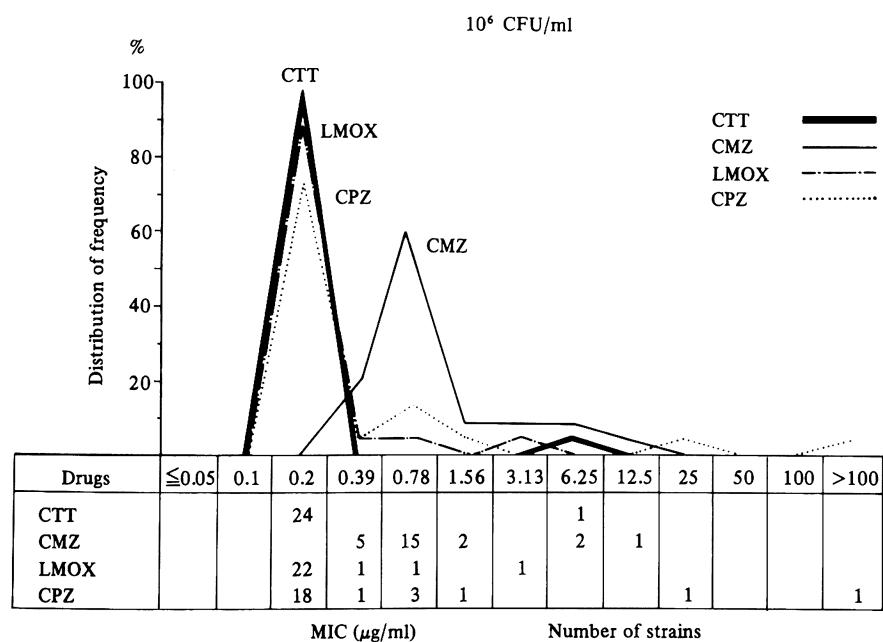
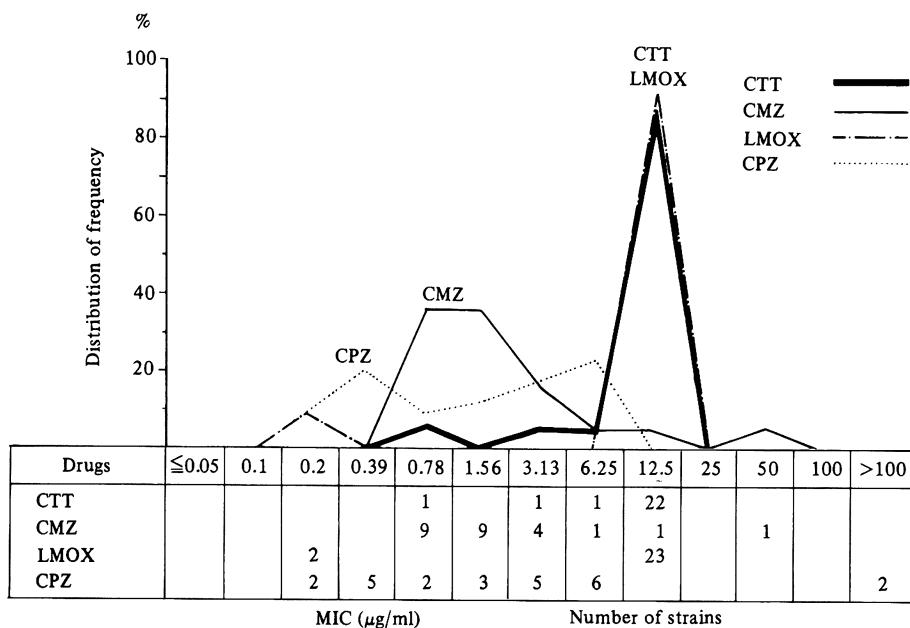
K. pneumoniae 10^8 CFU/ml

Fig. 6 Correlogram of MIC

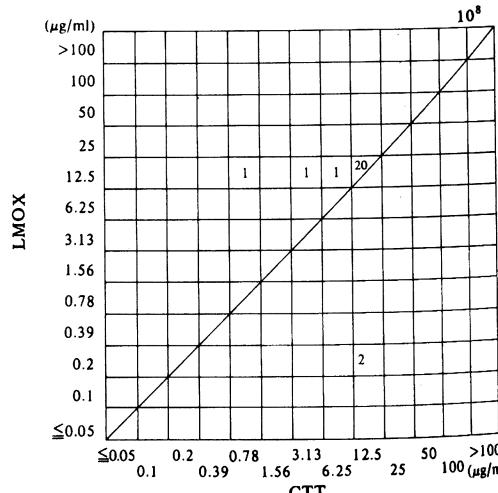
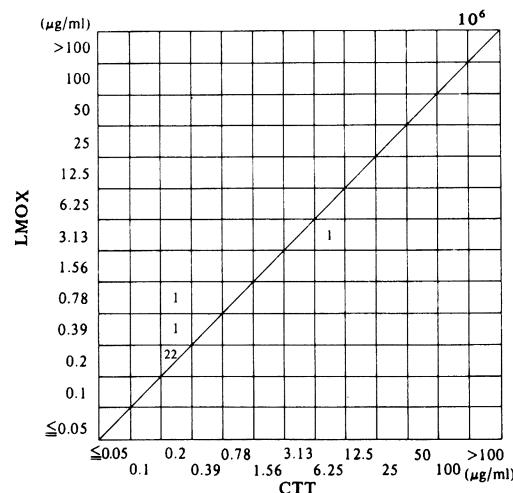
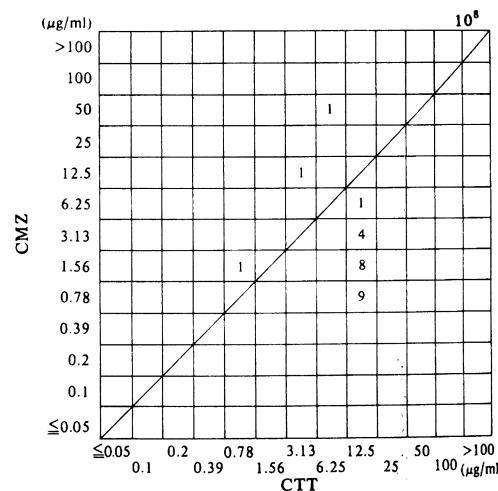
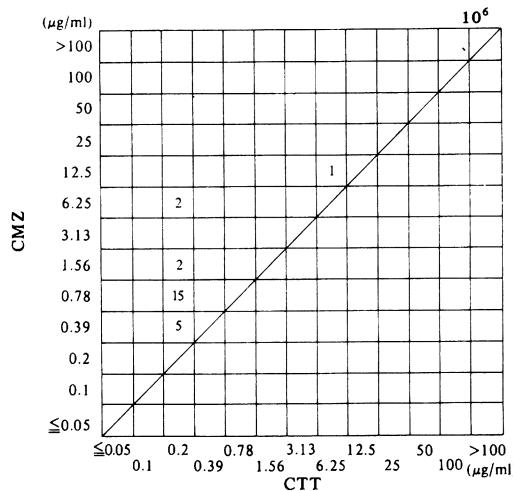
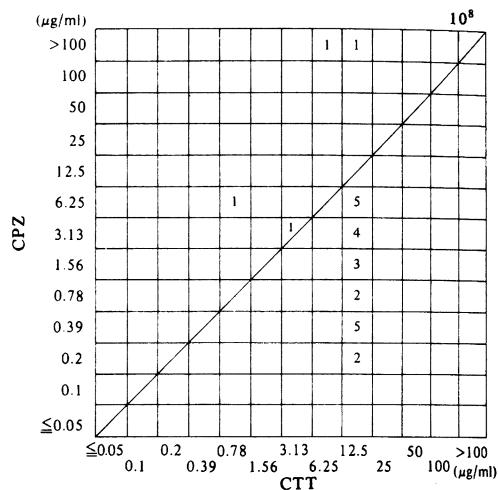
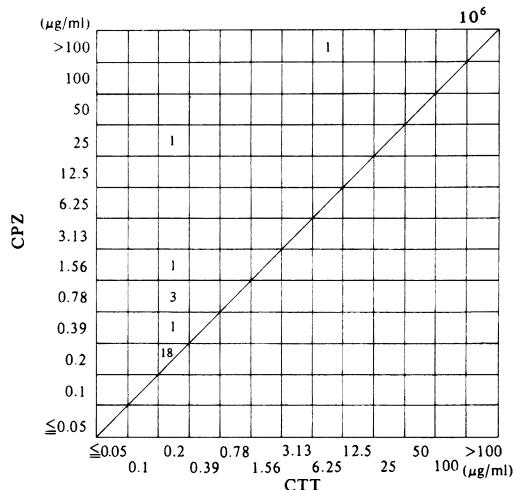
K. pneumoniae n = 25

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

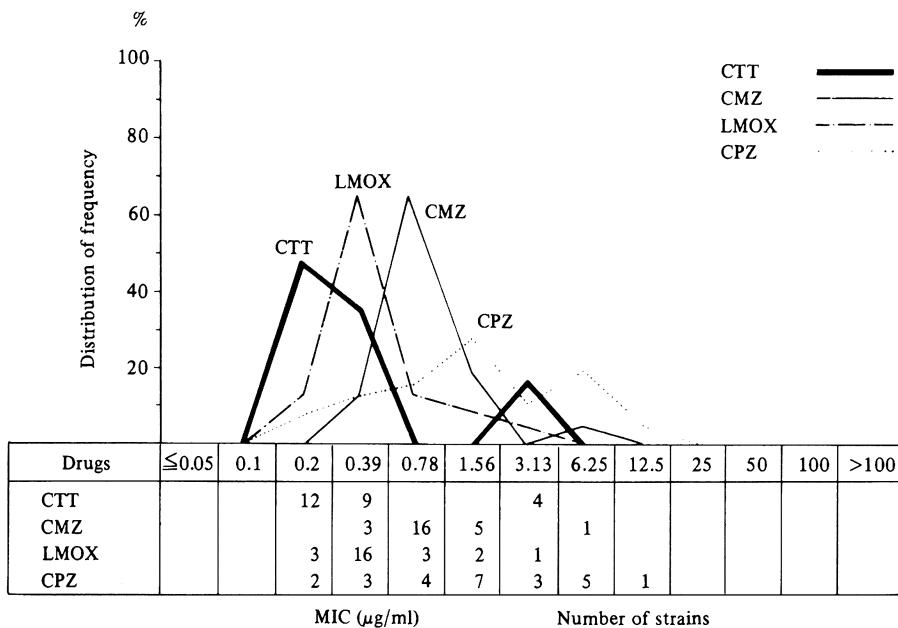
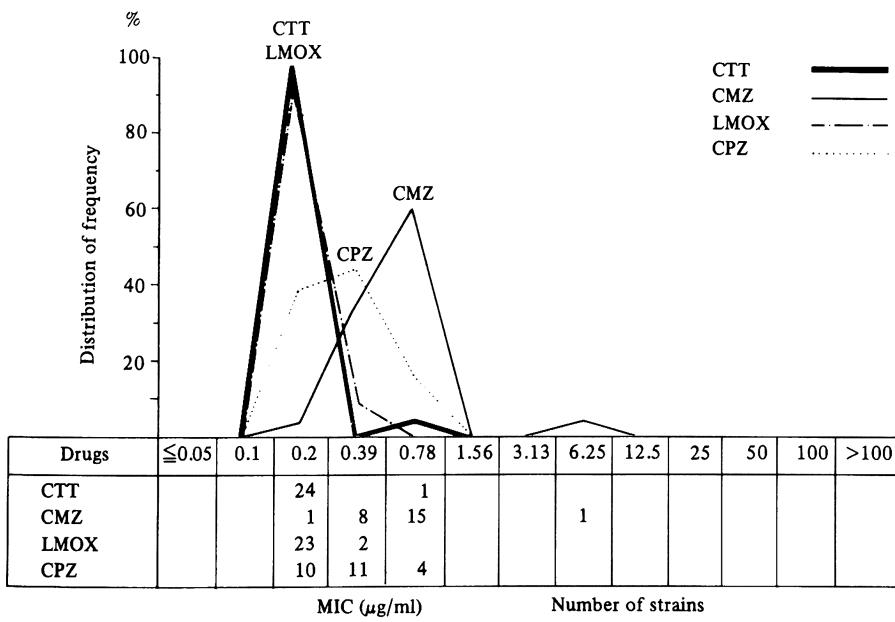
P. mirabilis 10⁸ CFU/ml10⁶ CFU/ml

Fig. 8 Correlogram of MIC

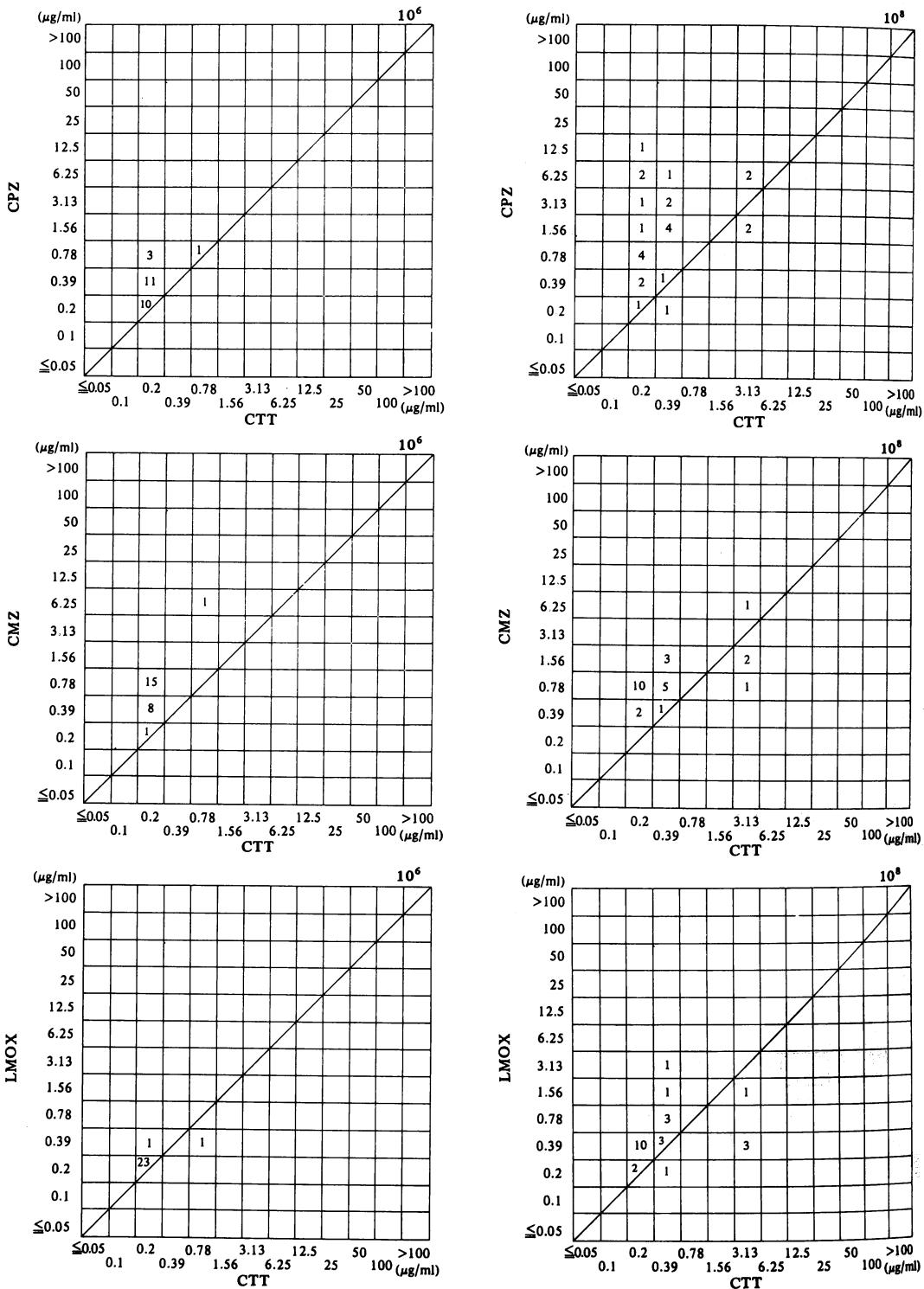
P. mirabilis n = 25

Table 1 Serum levels of CTT after multiple administration

(A) T.N. 60 y, Male, Cholecystitis 1.0 g → 0.5 g × 2/day D.I.

Administration day	1st	3rd	6th	8th	15th	21st	22nd
Before		67	40	17.2	10.8		2.1
1 hr	58	155	101	62	84		60
2 hr	84	216	94	106	87		58.5
12 hr	40	94	91	30	24.3	16.8	6.9

(μg/ml)

(B) A.I. 80 y, Male, Gastric cancer, Metastasis of the lung

1.0 g × 2/day I.V.

Administration day	1st	4th	8th	11th
1 hr	142	142	142	138
2 hr	104	84	98	110
12 hr	16.8	18	13.6	17.2

(μg/ml)

P. morganii に対しては Fig. 9, 10 に示すように 10^8 cells/ml では CMZ, LMOX より優れ, CPZ とほぼ同様の抗菌力を示したが, 10^6 cells/ml では LMOX が最も優れ, 次いで CPZ, CTT, CMZ の順であった。

S. marcescens に対しては Fig. 11, 12 に示すように CMZ, CPZ に比してかなり優れた抗菌力を示し, 10^8 cells/ml では LMOX が本剤より若干優れていた。

本剤連続投与時の血中濃度

1. 血中濃度測定法

測定法は *E. coli* NIHJ を検定菌とする paper disc 法で, 培地は STA を用いた。なお血清中濃度測定には血清希釈の標準曲線を用いた。

2. 投与対象および投与法

2 例の患者を対象とし, 1 回 0.5g 1 日 2 回および 1 回 1.0g 1 日 2 回連続投与時の血清中濃度を測定した。

3. 成 績

第 1 例: 60 才, 男, 59kg

腎機能は検査していないが BUN, creatinine は正常の胆囊炎の患者である。本例に CTT 1.0g を 500ml の糖液に溶解し, 2 時間かけて点滴静注した際の血中濃度は Table 1, Fig. 13 に示すように投与第 1 回目においてはその peak は $84 \mu\text{g}/\text{ml}$ (点滴終了時), 12 時間後においても $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示したが, 第 5 回目においては, その peak は $216 \mu\text{g}/\text{ml}$ と異常に高く, 12 時間後でも $94 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示

した。しかし, 第 11 回目, 第 15 回目においては, その peak は $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後となり, 第 29 回目においてその peak は $87 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。また半量の 0.5g (1 時間に点滴静注) 1 日 2 回に減量してから第 13 回目に測定した値は peak $60 \mu\text{g}/\text{ml}$ となり, 12 時間後で $6.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

第 2 例: 80 才, 男

胃癌および肺転移の患者で白血球增多, 発熱があったが, 本剤の効果をみるには不適当な症例と考えられたので, 臨床成績からは除外した。

本例に CTT 1.0g を 20ml の生理食塩水に溶解し, 1 日 2 回静注で 12 時間毎に 11 日間連投した。Table 1, Fig. 14 に示すように第 1 回目, 第 7 回目, 第 15 回目, 第 21 回目の血中濃度を測定したが, 注射後 1 時間の血中濃度は $140 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後を示し, 12 時間後は $13.6 \sim 18 \mu\text{g}/\text{ml}$ でかなり高い値を示した。また本例の BUN, creatinine は正常値であった。

これら両例の成績から 0.5 あるいは 1.0g を 1 日 2 回投与してもはっきりした蓄積作用と思われるような成績は得られなかった。

臨 床 成 績

1. 投与対象および投与法

当院入院患者で RTI 16 例, BTI 3 例, UTI 2 例の計 21 例である。投与量は本剤の half life が 3 時間余に及ぶので¹⁰ 0.5~1.0g を静注あるいは点滴にて 1 日 2 回 12 時

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

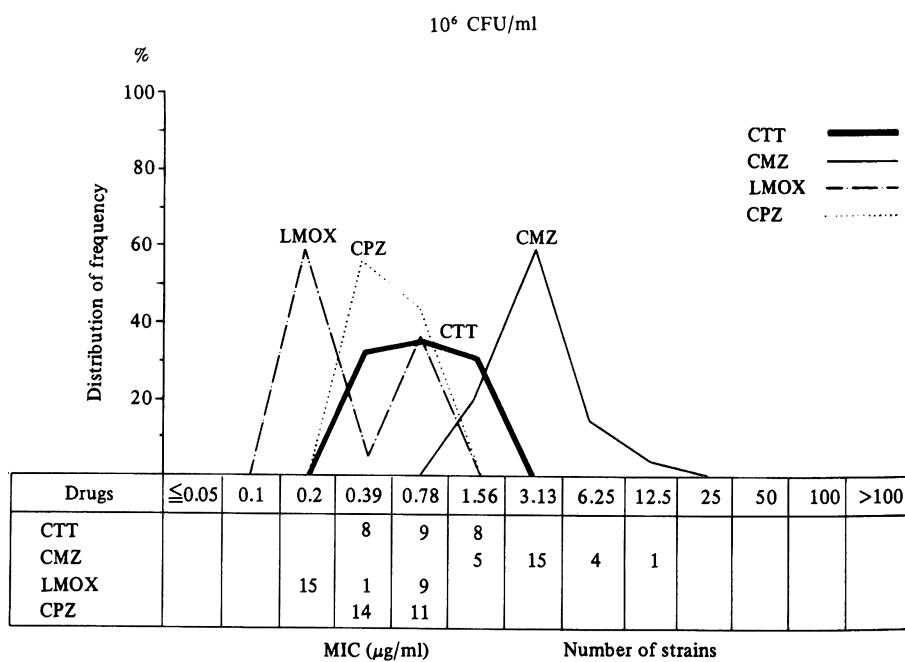
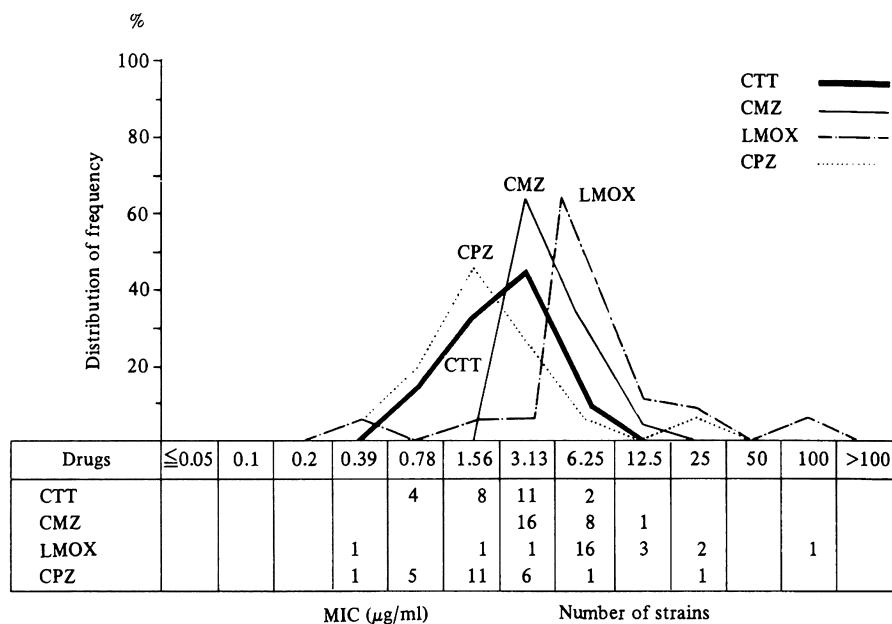
P. morganii 10^8 CFU/ml

Fig. 10 Correlogram of MIC

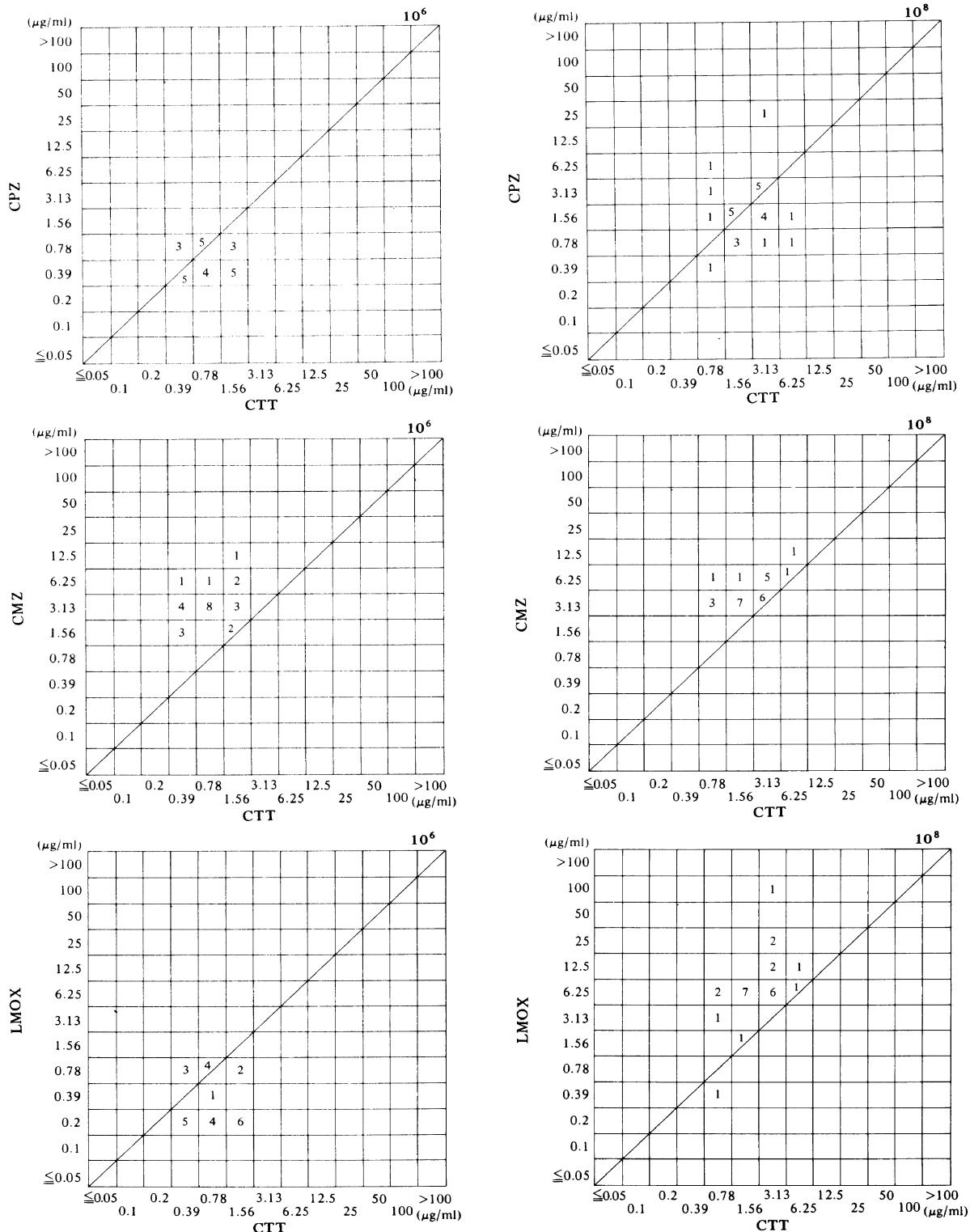
P. morganii n = 25

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates 25 strains

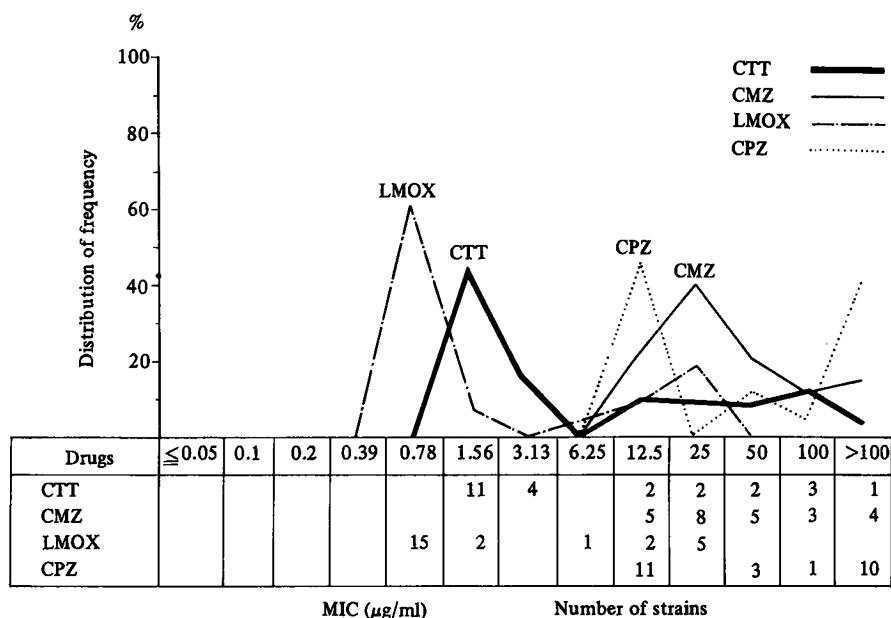
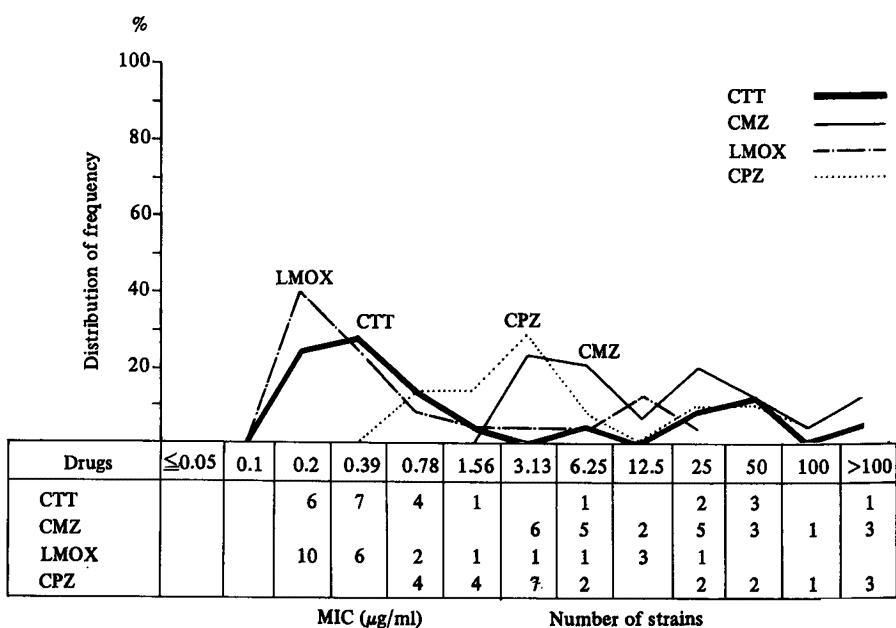
S. marcescens 10^8 CFU/ml 10^6 CFU/ml

Fig. 12 Correlogram of MIC

S. marcescens n = 25

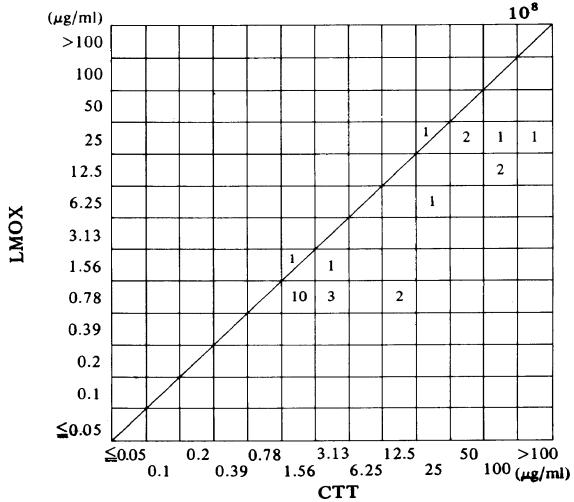
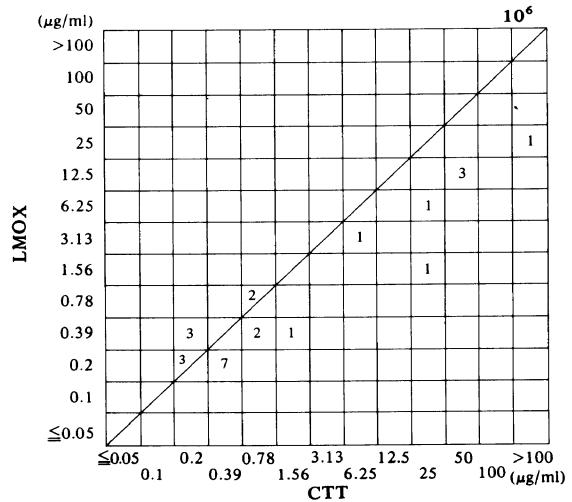
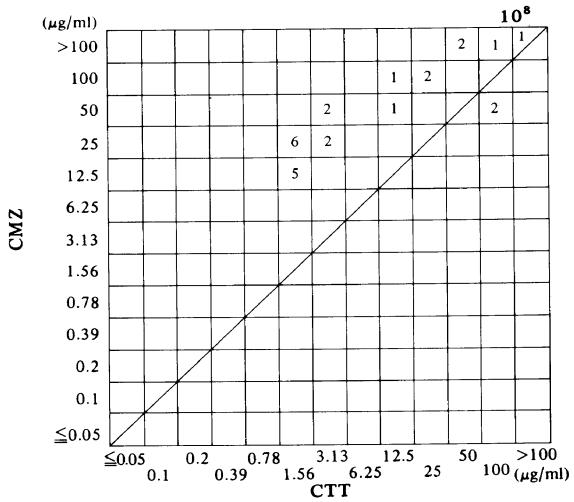
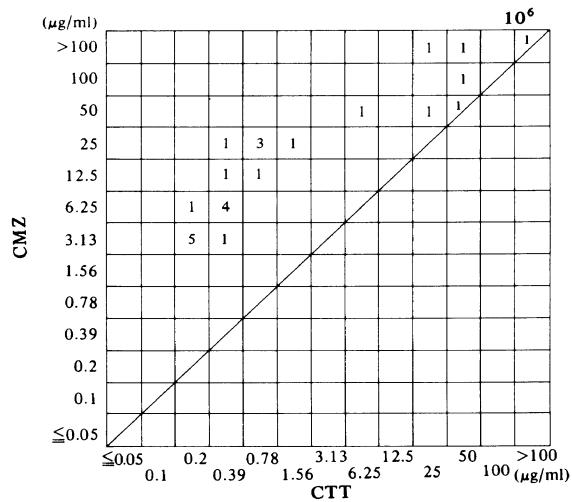
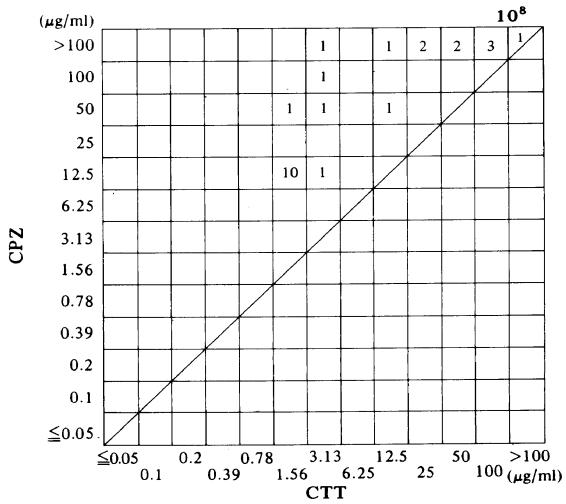
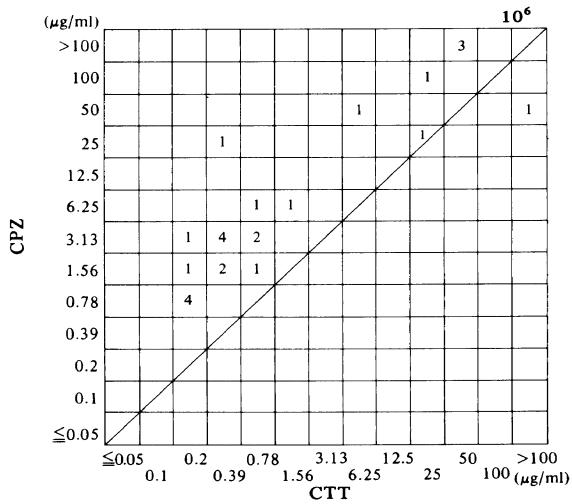


Fig. 13 Serum levels of CTT after multiple administration

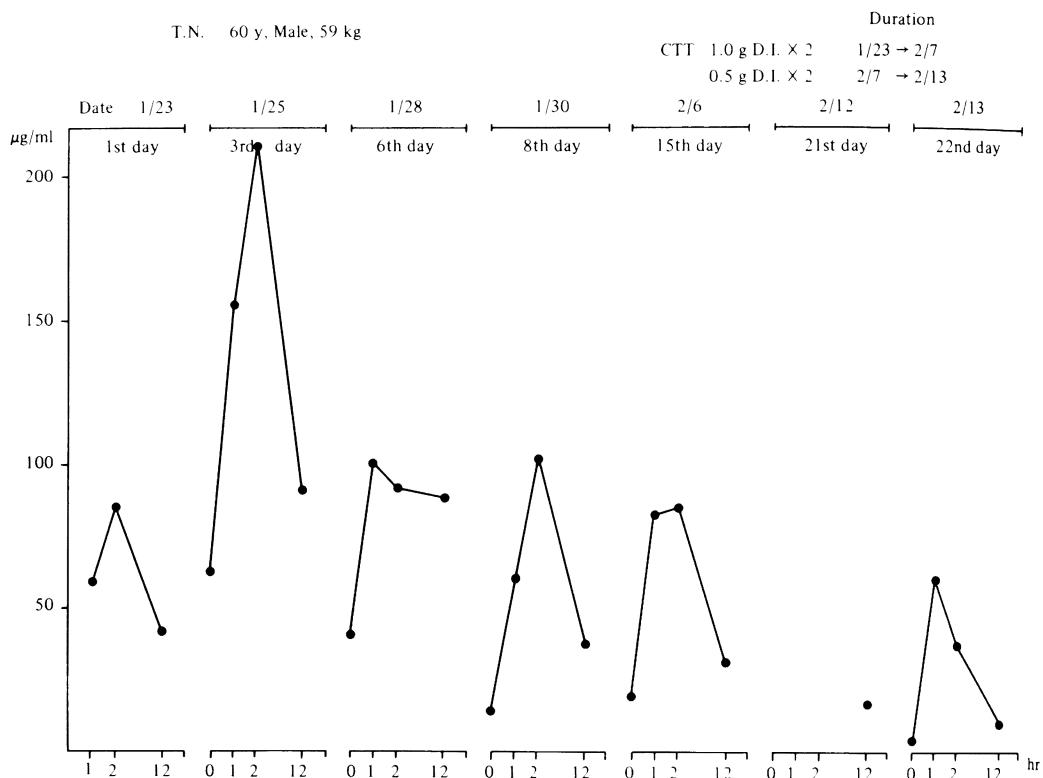
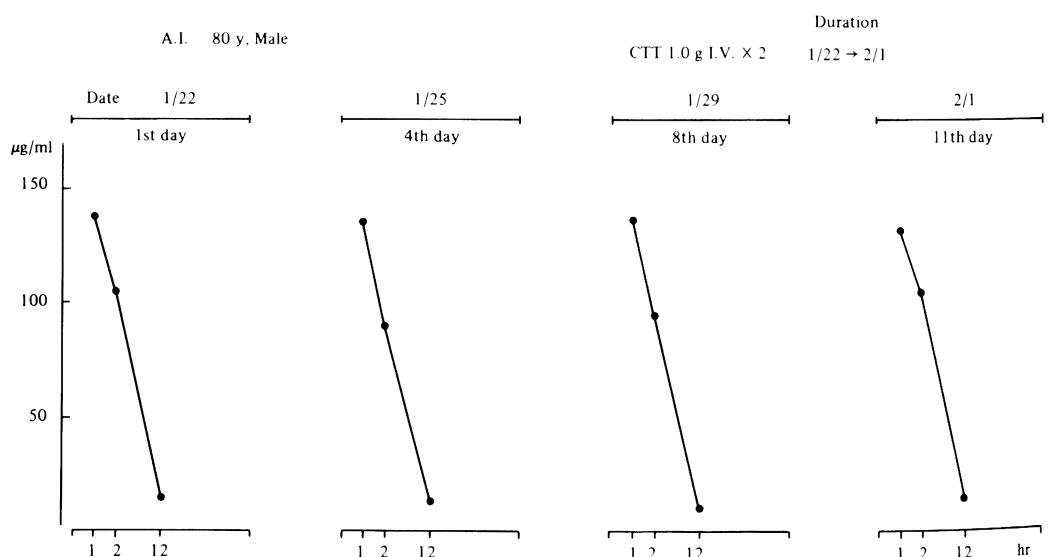


Fig. 14 Serum levels of CTT after multiple administration



間隔で投与した。投与期間は7~22日である。

2. 成 績

RTIの効果判定基準は臨床的には発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状の他、白血球增多、赤沈値などの検査所見を参考として、投与7~14日後に著効、有効、やや有効、無効と判定し、細菌学的効果については起炎菌と思われるものについて治療後の検査成績により消失、減少、不变、菌交代の4段階に判定した。またBTI、UTIについては、例数も少ないので各症例ごとにその経過の概略を述べ、効果判定の根據についてのべることとする。

臨床治験例は総数21例で、その成績はTable 2に示すごとくである。

RTIのうちPneumonia13例についてみるとNo. 1, No. 2はMycoplasma pneumoniaであり、No. 3は肺炎陰影がはっきりしていなかったので適当な症例ではなかったかもしれないが、これらを一括して肺炎に対する効果を判定すると著効7例、有効4例、やや有効2例となる。肺炎例の細菌学的効果をみるとTable 2に示すように、投与前に起炎菌と思われるものが検出できなかつたもの5例および本剤投与前しか細菌学的検査を施行しなかつたもの（No. 6、投与後喀痰（-）となる）1例がunevaluatedと判定され、起炎菌が消失したもの4例、菌交代3例の結果が得られた。

No. 14, 15, 16はBronchiectasisの感染例でNo. 14はCystic bronchiectasisで、喀痰量1日100~200mlの重症例であったためか無効であった。No. 15は臨床的には喀痰量の減少、白血球增多の改善があり、やや有効と判定したが、細菌学的にも喀痰中の*E. coli*は著明に減少した。No. 16は臨床的にも細菌学的にも有効であった。

No. 17, 18, 19はBTIで、No. 17は発熱、白血球增多、局所症状があり、本剤投与後下熱、白血球增多の改善などがあり有効であったが投与第17日目から再発熱、白血球增多も再出現し、検査所見も悪化したので無効と判定し本剤投与を中止した。本例は総胆管結石に合併した*Klebsiella*による胆道感染症であった。No. 18は本剤投与後下熱、2週後には白血球增多も改善し、自他覚的所見も消失し、胆汁中細菌も消失したので、臨床的にも細菌学的にも有効と判定された。No. 19は胆汁培養を行えなかつたが、投与7日目には下熱、局所症状、所見の改善、白血球增多の改善が認められ、臨床的に有効と判定された。本例は本剤投与後胆石のため胆囊摘出術を施行し、その際胆囊壁の培養で*E. coli*が認められた。

No. 20, 21は急性腎盂腎炎で、No. 20は*E. coli*によるものであったが、投与5日後には体温37°C以下となり、7日後の検尿では膿尿も改善され細菌尿も培養陰性となつたので有効と判定された。No. 21は尿培養陰性で

あつたが、投与7日後には膿尿の改善、腰痛もなくなつたが、発熱37°C以下になるまでには2週間の投与を必要とした。臨床的には一応有効と判定された。

副 作 用

臨床的には発熱、発疹などのアレルギー反応およびその他の自他覚的症状には全く変化を認めなかつた。本剤投与前後の血液、肝機能、腎機能等の検査において異常値をきたしたもののはTable 3に示すように、No. 3, No. 16に好酸球增多が認められたが、No. 16は投与前から好酸球が6%で若干多かった。No. 10, No. 18に投与後貧血がみられたが、いずれも感染性貧血と思われる。No. 7は好中球が投与前の89%から投与後57%に減少、リンパ球が9%から38%に上昇したがその後の経過は追跡していない。No. 13は投与後GOT, GPTが著しく増加しているが、その後の追跡で正常に復している。No. 17は投与後GOT, GPT, Al-pの上昇がみられたが、胆道感染症の悪化によるものと考えられる。

考 察

CTTは新しいセファマイシン系抗生物質でGNRに対する抗菌力は同系統のCMZ, CFXに比しかなり優れ^{1,2)}、我々のCMZと比べた成績でも、大体同じような成績が得られている。また吸收、排泄についてみると、500mgあるいは1,000mg静注した際のhalf lifeは3時間以上に及び¹⁾、1日0.5g 2回投与で十分効果が期待できるpharmacokineticsである。我々の患者における血中濃度の成績でも、1回1.0g 1日2回12時間間隔で投与した場合、12時間後においても10μg/ml以上の血中濃度が保たれるので、重症と雖も1日1.0g 2回投与で十分であろうと考えられ、中等症以下であれば1日0.5g 2回投与で十分であろうと思われる。また尿中排泄率は、0.5~1.0g静注で8時間までに約70%が尿中に排泄され、高い尿中濃度も得られるので¹⁾UTIの治療にも適している。

さて、これらの基礎的条件をふまえて、21例の各種感染症を1回0.5~1.0g 1日2回投与で治療した成績について検討してみよう。

肺炎13例のうちNo. 1, No. 2のMycoplasma pneumonia, No. 3の肺炎陰影に乏しい症例の3例を除いた10例についてみると、著効7例、有効3例で、有効以上で100%の有効率が示され、起炎菌の除菌効果も優れているので、本剤は肺炎に対してはきわめてすぐれた治療剤といえよう。

Bronchiectasisの3例は、有効1、やや有効1、無効1という成績であるが、疾患の性格上この程度の治療効果しかえられなかつたことは当然であろう。

Table 2 Clinical result with CRT

Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Daily dose (g)	Adm. route	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms	Effect		Side effect	Remarks
									Clinical	Bacterial		
1. Y.O.	19	M	Pneumonia (Mycoplasma)	1.0 × 2	D.I.	9	18	<i>H. parainfluenzae</i> (+)	Good	Unevaluated	—	MCF × 64
2. M.W.	33	F	Pneumonia (Mycoplasma)	0.5 × 2	D.I.	12	12	<i>H. parainfluenzae</i> (+++) (-)	Fair	Unevaluated	—	MCF × 256
3. H.K.	56	M	Pneumonia ? (Cerebral bleeding)	0.5 × 2	I.V.	12	12	<i>K. pneumoniae</i> (+++) ↓ <i>Enterococci</i> (+)	Fair	Altered	Eosin. ↑	
4. T.K.	64	M	Pneumonia	0.5 × 2 1.0 × 2	D.I.	6 > 14 8	22	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ (-)	Excellent	Disappeared	—	
5. K.W.	57	F	Pneumonia	0.5 × 2	I.V.	14	14	Normal flora	Good	Unevaluated	—	
6. S.K.	68	F	Pneumonia (Lung toe)	1.0 × 2 0.5 × 2	I.V.	7 > 14 7	21	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	Good	Unevaluated	—	
7. C.M.	61	F	Pneumonia (Asthma b.)	0.5 × 2	D.I.	11	11	<i>H. parainfluenzae</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+++)	Excellent	Altered	Neutro. ↓ Lympho. ↑	
8. T.T.	65	M	Pneumonia	0.5 × 2	D.I. I.V.	7	7	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> ↓ Normal flora	Excellent	Disappeared	—	
9. S.H.	70	F	Pneumonia	0.5 × 2	I.V.	17	17	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	Excellent	Disappeared	—	
10. T.O.	85	M	Pneumonia	1.0 × 2 0.5 × 2	D.I. I.V.	8 > 22 14	30	<i>S. pneumoniae</i> (+++) ↓ <i>Enterococci</i> (+)	Excellent	Altered	—	
11. D.A.	78	M	Pneumonia (Cerebral bleeding)	1.0 × 2	D.I. I.V.	18	36	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ (-)	Excellent	Disappeared	—	
12. H.Y.	27	M	Pneumonia	1.0 × 2	I.V.	8	16	Normal flora	Excellent	Unevaluated	—	
13. O.Y.	34	M	Pneumonia	0.5 × 2	I.V.	10	10	Normal flora	Good	Unevaluated	GOT ↑ 43 GPT ↑ 93	

Table 2 (Continued)

Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Daily dose (g)	Adm. route	Duration (day)	Total dose (g)	Isolated organisms		Effect	Side effect	Remarks	
								Clinical	Bacterial				
14. T.F.	55	F	Bronchiectasis Secondary infection	0.5 × 2	D.I.	11	11	Normal flora ↓ <i>Pseudomonas</i> (++)	Poor	Altered	—		
15. T.M.	74	M	Bronchiectasis Secondary infection	0.5 × 2 1.0 × 2	D.I.	7 14 > 21	35	<i>E. coli</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (5 col.)	Fair	Decreased	—		
16. T.T.	73	M	Bronchiectasis Secondary infection	0.5 × 2	D.I.	7	7	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Normal flora	Good	Disappeared	Eosin. ↑		
17. M.H.	75	M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	1.0 × 2 0.5 × 2	D.I.	11 7	18	29	<i>Klebsiella</i> (++) ↓ <i>Enterococci</i> (++) ↓ <i>Enterococci</i> (+)	Poor	Decreased	—	
18. T.N.	60	M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	1.0 × 2 0.5 × 2	D.I.	15 6.5 > 21.5	36.5	<i>E. coli</i> (+) ↓ (-)	Good	Disappeared	—		
19. K.M.	49	F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	1.0 × 2 0.5 × 2	D.I.	5 8	13	18		Good	Unevaluated	—	
20. T.T.	91	F	Pyelonephritis	0.5 × 2	D.I.	14	14	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	Good	Disappeared	—		
21. M.M.	56	F	Pyelonephritis	0.5 × 2 1.0 × 2	D.I.	10 8	> 18	26	Culture (-)	Good	Unevaluated	—	

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Blood												Hepatic function						Renal function								
	Hb (g/dl)			Ht (%)		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)			Differential			GOT (K.U.)			GPT (K.U.)			Al-P (K.A.)			BUN (mg/dl)			Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Eosin (%)	Baso (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-P (K.A.)	B	A	B	A	B	A	B		
1	11.9	11.5	36.8	33.6	40.1	37.8	10,100	7,700	60	70	26	13	7	8	7	9	0	0	11	7	8.5	19.5			1.3		
2	12.8	13.5	37.9	37.5	40.6	39.6	7,000	4,800	82	54	11	40	6	3	0	2	1	1	17	8	6	3.7	4.2	10.5	16.6	0.9	
3	11.0	10.1	33.1	30.4	34.3	31.9	10,900	9,000	70	49	12	31	10	1	7	14	1	0	28	21	29	15.5	13.3	12.9	11.5	1.0	
4	13.3	13.8	39.0	39.0	40.9	41.5	15,400	7,400	79	65	15	29	4	2	2	3	0	1	27	10	30	9	18.8	9.6	8.7	9.6	0.8
5	12.5	12.1	38.7	38.6	41.3	40.4	6,300	6,800	61	38	25	55	12	2	2	5	0	0	17	9	22	7	16.9	9.3	14.0	11.7	1.0
6	13.0	12.7	39.4	37.6	45.2	41.8	13,500	6,800	80	30	9	59	11	5	0	5	0	1	12	21	7	19	7.5	8.1	9.8	10.8	0.7
7	14.4	14.1	42.5	38.9	43.2	41.6	16,700	6,800	89	57	9	38	2	1	0	3	0	1	8	10	4	6	7.1	6.7	11.7	9.2	1.1
8	15.7	13.2	47.1	40.3	46.7	41.2	19,500	5,800	91	69	4	27	5	2	0	1	0	1	13	13	7	11	10.8	9.7	30.1	15.9	1.2
9	10.4	10.4	33.0	31.6	35.2	33.1	7,600	6,300	71	55	20	40	7	3	2	2	0	0	6	7	3	3	5.9	5.5	17.5	18.1	1.0
10	13.2	11.8	40.0	35.7	41.2	36.0	15,000	8,100	90	61	8	32	2	4	0	2	0	1	54	15	17	12	8.2	7.2	11.9	10.2	0.8
11	12.2	12.0	38.0	34.9	39.0	36.7	13,800	6,400	83	51	14	43	2	6	1	0	0	0	16	14	11	13	11.2	11.2	46.3	21.2	2.9
12	14.1	15.0	44.9	44.7	44.6	46.6	8,100	6,300	69	45	28	50	1	1	4	0	0	9	17	6	20	6.3	6.1	13.4	12.2	0.9	
13	15.2	15.6	46.5	46.4	50.5	50.2	7,000	7,300	66	51	23	42	9	5	2	1	0	1	2	43	20	93	9.1	10.1	13.2	14.0	1.1
14	10.1	10.0	32.0	31.1	36.1	34.8	9,000	14,800	76	88	12	7	3	3	0	2	2	2	10	14	5	8	9.7	9.7	6.3	5.7	0.6
15	12.7	12.9	38.9	40.0	40.6	44.2	9,600	7,900	76	73	15	20	5	6	3	0	1	1	8	7	4	5	10.0	9.7	20.4	12.9	0.8
16	15.0	15.2	46.3	46.0	44.2	54.0	8,100	5,800	60	40	31	46	1	2	6	10	1	2	14	19	13	19	6.4	6.5	12.2	12.5	1.1
17	13.1	13.4	43.0	43.9	50.2	50.7	17,800	17,200	92	80	6	16	2	4	0	0	0	0	59	64	33	52	8.8	8.8	80.7	40.2	1.7
18	15.5	12.0	46.4	40.0	49.4	39.7	19,100	5,300	96	62	3	33	1	2	0	2	0	1	161	11	132	10	14.9	7.6	19.9	13.9	0.7
19	13.0	14.1	39.1	40.7	42.4	47.9	8,100	6,600	71	44	21	44	7	6	1	5	0	1	8	9	7	10	6.7	7.1	8.0	12.9	0.8
20	13.5	12.2	39.6	38.3	42.0	40.8	18,500	5,700	93	67	5	19	2	11	0	2	0	2	16	9	11	4	10.0	9.3	28.9	10.7	2.1
21	13.7	11.2	36.6	33.2	38.5	36.2	8,500	4,400	65	54	23	32	10	8	1	5	0	1	8	15	6	10	6.2	5.1	14.4	14.2	0.7

B: Before A: After

BTIはわずか3例ではあったが、いずれも有石胆道感染症で、複雑性BTIともいべき症例であったので、3例中2例に有効であったことは意義があり、無効の1例も一応効果があり改善にむかったものがreboundしたものであるので、BTIにも効果が期待できる薬剤である。このことは本剤の胆汁への排泄が良好なことから¹⁾当然であろう。また、UTI 2例に対しても著効というほどの効果はえられなかつたが、尿中排泄良好な本剤が、UTIに有効であることも当然であろう。

次に投与量、投与法の問題について検討してみよう。我々の成績はすべて1日0.5あるいは1.0g 2回投与した際の成績であり、この投与方法は、本剤の抗菌力および血中濃度からきめたものであるが、上記のようなすぐれた臨床成績をえられたことおよび2例の血中濃度の成績から、このような投与量、投与法が適当な用法、用量であろうと考えられる。

副作用としては臨床的には全くなく、本剤投与によるものとしては好酸球增多2例、投与終了後好中球が減少し、リンパ球增多を来たしたものが1例、GOT、GPTの一過性上昇例がみられた程度であるので、本剤のすぐれ

た有効性と相俟って、本剤は有用性の高い新規なセファマイシン系抗生物質と考えられる。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会西日本支部総合、新薬シンポジウム、YM09330。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 cephemycin 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. 280~281, 1980
- 3) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephemycin derivative. *ibid.* vol. 1, pp. 273~275, 1980
- 4) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974

CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330)

KEIICHI NAKAGAWA, MASARU KOYAMA, KENTARO WATANABE,

YOSHIKI KAWAGUCHI and HIROSUKE NAKAZAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Minimum inhibitory concentration (MIC) of cefotetan (CTT, YM09330) against clinically isolated each 25 strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii* and *S. marcescens* were compared with those of CMZ, LMOX and CPZ.

MICs of cefotetan was most unfavorable against *S. aureus* at $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$, similar to LMOX and somewhat superior to CMZ against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, approximately similar to LMOX and CPZ and superior to CMZ against *P. morganii*, and similar to LMOX and considerably superior to CPZ and CMZ against *S. marcescens*.

The blood concentrations of cefotetan were measured in two patients with successive i.v. or drip infusion at doses of 0.5 ~ 1.0 g and the high blood concentrations were obtained. Even after 12 hrs the blood concentrations of $>5.0 \mu\text{g/ml}$ with 0.5 g drip infusion and high value of $>10 \mu\text{g/ml}$ with 1.0 g i.v. were maintained but no accumulation of cefotetan was observed.

Cefotetan were administered to 21 cases at dose of 0.5 or 1.0 g i.v. or drip infusion twice a day. 16 cases were RTI and among them 13 cases were pneumonia and 3 cases were infected bronchiectasis. The effect of cefotetan against 13 cases of pneumoniae were excellent 7, good 4 and fair 2.

Against 3 cases of bronchiectasis, the effect of cefotetan was good, fair and poor in each one case. In 3 cases of BTI, two cases were good and one case was poor. Two cases of UTI were all good.

No significant adverse effect was found clinically. In laboratory findings, two cases showed eosinophilia, one case decreased neutrophil and increased lymphocyte, and one case temporarily increased GOT and GPT.