

Cefotetan (YM09330) の臨床検討

大山 馨・鈴木国功・清水隆作
富山県立中央病院内科

要 旨

新しい Cephamycin 系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) について、臨床分離株に対する抗菌力と、22例の呼吸器感染症に本剤の投与を行って次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* および *Pseudomonas* 計178株について Cefotetan の抗菌力を Cephalothin (CET) および Cefazolin (CEZ) のそれと比較したところ、本剤は *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* および *Proteus* に対して CET, CEZ よりも際だって優れた抗菌力が認められた。
2. 臨床成績：本剤を22例の呼吸器感染症に投与したところ、16例 (72.7%) に有効以上の成績が得られた。
3. 副作用：2例に軽度の GOT, GPT の上昇, 1例に軽度の Al-p の上昇をみたが、いずれも本剤の投与終了後10日以内に正常値に戻った。

序 文

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所で開発された Cephamycin 系抗生物質で、従来の Cephamycin 系抗生物質に比べて Indole 陽性の *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有することと血中濃度の持続時間の長いことが特徴¹⁾とされている。今回我々は CTT を臨床的に投与する機会を得たので、その成績を、臨床分離株に対する MIC の成績とともに報告する。

抗 菌 力

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した下記菌株を使用した。

<i>S. aureus</i>	24株
<i>S. faecalis</i>	12株
<i>E. coli</i>	20株
<i>Citrobacter</i>	10株
<i>K. pneumoniae</i>	21株
<i>Enterobacter</i>	16株
<i>S. marcescens</i>	6株
<i>Proteus</i>	45株
<i>P. aeruginosa</i>	24株
計	178株

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法²⁾に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行った。

培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。

被検薬剤 CTT, CEZ および CET は、おのおの100 μ g/ml からの2倍希釈とし、0.2 μ g/ml までの濃度調製を行った寒天平板とした。

接種菌液は Heart infusion ブイヨンで1夜培養したものを原液とし、寒天培地で混釈、平板としてコロニーカウントを行い10⁶ cells/ml となるように原液を滅菌生理食塩水で希釈調製したものを用いた。

菌接種は1白金耳を画線塗抹し、37 $^{\circ}$ C 18時間培養後に判定を行った。

2. 実験結果

1) グラム陽性菌

a) *Staphylococcus*

S. aureus 24株に対する感受性試験成績は Table 1 に示したごとく CTT の MIC は3.13 μ g/ml~25 μ g/ml に分布し、6.25 μ g/ml にピークを示した。これに対し CEZ および CET の MIC はいずれも \leq 0.78 μ g/ml を示す成績がえられ、3剤中 CTT が劣る成績であった。

b) *Streptococcus*

S. faecalis 12株では CTT の MIC は100 μ g/ml~>100 μ g/ml であり全株が感受性を示さなかった (Table 1)。

2) グラム陰性菌

E. coli, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 2 に一括表示した。

a) *E. coli*

被検20株でのCTTのMICは0.39 μ g/ml~1.56 μ g/mlに分布, 対比したCEZでは0.78 μ g/ml~6.25 μ g/ml, CETでは0.78 μ g/ml~50 μ g/mlの分布を示し, 3剤中CTTが最も強い抗菌性を示す成績が得られた。

b) *Citrobacter*

*Citrobacter*10株に対するCTTのMICは0.39 μ g/ml~50 μ g/mlに分布する成績であったが, CEZおよびCETではいずれも \geq 25 μ g/mlを示し, CEZでは8株が, またCETでは6株が耐性を示した。

c) *Klebsiella*

Klebsiella 21株に対するCTTのMICは \leq 0.2 μ g/ml~0.78 μ g/mlに分布し, 対比したCEZおよびCETのい

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Species (No. of strain)	Drugs	MIC (μ g/ml)										
		\leq 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (24)	CTT					5	12	4	3			
	CEZ	12	10	2								
	CET	19	3	2								
<i>S. faecalis</i> (12)	CTT										2	10
	CEZ							2	9	1		
	CET							1	9	2		

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Species (No. of strain)	Drugs	MIC (μ g/ml)										
		\leq 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> (20)	CTT		8	10	2							
	CEZ			4	7	5	4					
	CET			1			8	3	6	2		
<i>Citrobacter</i> (10)	CTT		1	2	3	1		2		1		
	CEZ								2		1	7
	CET								1	3		6
<i>K. pneumoniae</i> (21)	CTT	11	8	2								
	CEZ			6	11	2		1		1		
	CET				9	7	3	1	1			
<i>Enterobacter</i> (16)	CTT		1	3	1	4		3	2	1	1	
	CEZ						1	2		1	2	10
	CET									4	1	11
<i>S. marcescens</i> (6)	CTT			2	2			1		1		
	CEZ									1		5
	CET										1	5
<i>P. aeruginosa</i> (24)	CTT											24
	CEZ											24
	CET											24

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

ずれよりもはるかに強い抗菌性を示す成績を得た。

d) *Enterobacter*

被検16株の感受性はCTTではMICが0.39 μ g/ml~100 μ g/mlに分布し、0.39 μ g/ml~3.13 μ g/mlに分布を示す高感受性の9株と \geq 12.5 μ g/mlに分布を示す低感受性の7株に分かれる傾向を示した。CEZではMICは \geq 6.25 μ g/mlでそのうち12株が耐性を示し、CETでは12株が耐性を示した。

e) *Serratia*

S. marcescens 6株に対するCTTのMICは0.78 μ g/ml~1.56 μ g/mlに4株が、12.5 μ g/mlに1株、50 μ g/mlに1株の分布を示した。これに対しCEZでは5株、CETでは6株ともに耐性を示す成績を得た。

この成績からCTTは3剤中特に優れた抗菌性を有することが認められた。

f) *P. aeruginosa*

被検24株はCTT, CEZおよびCETに対していずれもMIC>100 μ g/mlを示し、何等の感受性も示さなかった。

g) *Proteus*

Proteus 属の種別による感受性の差異はTable 3に表示した。

P. mirabilis 14株でのCTTのMICは0.39 μ g/ml~3.13 μ g/mlに分布し、対比したCEZおよびCETより遙かに強い抗菌性を有することが認められた。

P. vulgaris 11株でもCTTのMICは \leq 0.2 μ g/ml~0.78 μ g/mlに分布する強い抗菌性を示した。

P. morganii 13株ではCEZおよびCETに対し13株が

すべて耐性を示したが、CTTに対してはMIC 3.13 μ g/ml~50 μ g/mlを示す感受性が認められた。

P. rettgeri 7株でのCTTのMICは0.39 μ g/ml~1.56 μ g/mlに分布し、CEZのMIC 0.78 μ g/ml \rightarrow >100 μ g/ml、またCETのMIC 6.25 μ g/ml~100 μ g/mlと対比して3剤中CTTが最も強い抗菌性を有することが認められた。

以上よりCTTは臨床分離178株に対するMICの測定成績から、特に*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* に対して強い抗菌性を示すことが認められ、対比したCET, CEZより数段優れた抗菌作用を有することが認められた。

臨床成績

1. 対象

当院へ入院した呼吸器感染症22例で、内訳は気管支炎1例、肺炎18例、気管支拡張症にともなった肺炎3例で、うち男16例、女6例で、年齢の分布は25才から82才に及んでいた。

2. 投与方法および投与量

本剤の投与は1時間かけての点滴静注と静脈注射の2法によって行った。1回投与量は0.5g, 1.0gの2通りで投与回数は1日2回とした。したがって1日の投与量は1gから2gであり、また投与期間は4日から17日に及んだので、総投与量の最高は32gであった。

なお本剤の投与を行う目的で皮内反応を行い、反応陽性のため本剤の投与を断念した症例はなかった。

Table 3 Sensitivity of clinically isolated strains

Species (No. of strain)	Drugs	MIC (μ g/ml)										
		\leq 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. mirabilis</i> (14)	CTT		2	3	4	2						
	CEZ								2			9
	CET									2	1	8
<i>P. vulgaris</i> (11)	CTT	3	7	4								
	CEZ					2	4	6	2			
	CET					1	7	3		2	1	
<i>P. morganii</i> (13)	CTT					2	3	4	2	2		
	CEZ											13
	CET											13
<i>P. rettgeri</i> (7)	CTT		2	2	3							
	CEZ			1	2	1	1	1				1
	CET						1	3	1	1	1	

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 4 Clinical trials with CTT

Case No.	Name	Age and Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Route Term (Days)	Clinical isolates		Effect			Side effect
					Strain	CTT MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical	Bacteriological	Overall	
1	N.M.	25 M	Bronchitis	0.5 × 2 di 9	<i>H. influenzae</i>	1.56	Excellent	Replaced	Excellent	—
2	N.D.	26 M	Pneumonia	0.5 × 2 iv 17	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
3	T.M.	32 F	Pneumonia	0.5 × 2 di 15	Normal flora		Excellent	Unknown	Excellent	—
4	M. J.	65 M	Pneumonia (DM)	0.5 × 2 iv 16	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
5	O.H.	62 M	Pneumonia	0.5 × 2 iv 7	<i>H. influenzae</i>	1.56	Fair	Eradicated	Fair	—
6	O.M.	69 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 9	<i>E. cloacae</i>	3.13	Good	Eradicated	Good	—
7	I. M.	26 F	Pneumonia	0.5 × 2 di 14	<i>H. para-influenzae</i>	3.13	Good	Eradicated	Good	—
8	Y.T.	60 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 5	<i>Klebsiella</i>	0.39	Fair	Eradicated	Fair	—
9	K.K.	39 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 8	<i>S. pneumoniae</i>	3.13	Excellent	Eradicated	Excellent	—
10	S. T.	74 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 8	<i>H. influenzae</i>	1.56	Good	Eradicated	Good	—
11	N.M.	42 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 4	<i>H. para-influenzae</i>	3.13	Poor	Reduced	Poor	GOT ↑
12	N.K.	72 M	Pneumonia	0.5 × 2 di 11	Normal flora		Excellent	Unknown	Excellent	—
13	S.T.	68 F	Pneumonia	0.5 × 2 di 10	Normal flora		Good	Unknown	Good	—
14	I. S.	77 M	Pneumonia (Myeloma)	0.5 × 2 di 7	<i>H. influenzae</i>	1.56	Poor	Reduced	Poor	—
15	A.Y.	52 F	Pneumonia	1.0 × 2 di 8	Normal flora		Good	Unknown	Good	Al-p ↑
16	S.K.	49 M	Pneumonia	1.0 × 2 di 14	<i>Klebsiella</i>	0.39	Good	Eradicated	Good	—

Table 4 (Continued)

Case No.	Name	Age and Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Route Term (Days)	Clinical isolates		Effect			Side effect
					Strain	CTT MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical	Bacteriological	Overall	
17	N.H.	52 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	1.0 × 2 di 10	<i>H. parainfluenzae</i>		Good	Eradicated	Good	-
18	N.Y.	80 M	Pneumonia (Anemia)	1.0 × 2 di 16	<i>H. influenzae</i>	1.56	Good	Eradicated	Good	-
19	N.M.	42 M	Pneumonia	1.0 × 2 di 15	<i>H. parainfluenzae</i>	3.13	Good	Eradicated	Good	-
20	N.Y.	73 F	Pneumonia	1.0 × 2 di 7	Normal flora		Poor	Unknown	Poor	GOT ↑ GPT ↑
21	H.H.	82 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	1.0 × 2 di 7	<i>Klebsiella</i>	0.39	Poor	Eradicated	Poor	-
22	M.H.	64 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	1.0 × 2 di 10	<i>H. influenzae</i>	3.13	Good	Eradicated	Good	-

Table 5 Clinical effectiveness of CTT

Disease	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Bronchitis	1				1
	1 (100%)				
Pneumonia	3	10	2	3	18
	13 (72.2%)		2 (11.1%)		
Bronchiectasis		2		1	3
	2 (66.6%)				
Total	4	12	2	4	22
	16 (72.7%)		2 (9.0%)		

3. 効果判定

臨床効果の判定は次の基準にしたがった。

著効(Excellent)：起炎菌の明らかな場合は1週間以内に起炎菌が消失し、胸部X線像、諸検査成績および一般状態の著明な改善を認めたもの。起炎菌が不明のものにあつては胸部X線像、臨床検査成績および一般状態の著明な改善が1週間以内にみられたもの。

有効(Good)：上記所見の改善に1週間以上を要したものの、ただし起炎菌が明らかなもので後に菌交代がみられたものでも、交代した菌が臨床上悪い影響を与えなかったものは有効とした。

やや有効(Fair)：臨床症状はかなり改善したが治癒の状態にならなかったもの、また臨床症状および検査成績の一部または軽度の改善しかみなかったもの、起炎菌があまり変らなかったもの。

無効(Poor)：臨床症状の改善が1週間を経過しても認められなかったもの、およびかえって悪化したもの。

4. 成績

治療対象者、CTTの投与量、病巣分離菌、治療効果および副作用についてはTable 4に一括表示し、また総合的效果についてはTable 5にまとめた。

気管支炎の1例では著効がみられた。肺炎の18例では

著効3例, 有効10例で有効以上は13例(72.2%)であり, やや有効は2例(11.1%)で, 無効は3例であった。無効3例中, 1例(No. 11)は *H. parainfluenzae* が分離され MIC は $3.13\mu\text{g/ml}$ であり, 本剤の投与により菌は減少したが, 自覚症状の改善はみられなかった。また他の1例(No. 14)は基礎疾患に myeloma を持ち腎障害を含め一般状態が重篤なため効果がみられなかったものと考えた。残りの1例(No. 20)は起炎菌不明の症例で1g 1日2回の投与を行ったが下熱せず本剤の投与を中止したが, 他の抗生物質に変更した後も, 副腎皮質ホルモンとの併用により下熱し治癒に到ったものである。

気管支拡張症を基礎にもつ肺炎3例においては2例(66.6%)に効果がみられた。無効の1例(No. 21)は82才の老令で時々誤飲がみられたため症状の改善がさまたげられたものと考えられた。

以上22例の呼吸器感染症において有効以上の成績が得られたのは16例(72.7%)であったが, 今回の対象症例には難治と考えられる症例が多く含まれていたことがこの有効率となったものと考えられる。

5. 副作用

CTT 投与症例について一般状態, 尿, 血液一般検査, 肝機能, 腎機能検査, クームス反応等について経過とともに観察した。それらの中から血液一般検査, 血液生化学検査およびクームス反応の成績は Table 6 にまとめた。

その結果一般状態の上では発疹などを含めての異常を認めただけではなく, 好酸球増多等血液一般検査の上でも異常は認めなかった。肝機能検査の上では症例2, 8, 14, 19は本剤投与前に既に LDH, γ -GTP の上昇がみられたので投与終了時の GOT, GPT の両方または一方の軽度上昇は副作用として取り上げなかったが, 症例11および20の GOT, GPT の軽度上昇および症例15の Al-p の軽度上昇は本剤の影響によるものと判定した。しかしながらいずれも本剤の投与終了後10日には正常値に戻っていた。

考 察

CTT は従来の Cephamicin 系抗生物質に比しグラム

陽性菌に対しての抗菌力はやや弱い, Indole 陽性 *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を持つことと, 血中濃度の持続が長く血中半減期も3時間をこえることが特徴¹⁾とされている。

我々は *S. aureus* 24株, *S. faecalis* 12株, *E. coli* 20株, *Citrobacter* 10株, *Klebsiella* 21株, *Enterobacter* 16株, *Serratia* 6株, *Proteus* 45株, *P. aeruginosa* 24株について CET, CEZ と比較し, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* に対して本剤が他の二剤より優れた抗菌力を示すことが認められた。以上の抗菌力の成績は血中濃度の持続の長いこととあわせて臨床試験成績に対して期待のもたれるものであった。

一方臨床効果についてみると, 22例の呼吸器感染症に本剤の投与を行い有効以上の成績が得られたのは16例(72.7%)で, やや有効以上をとると18例(81.7%)であった。これは我々が当初期待したよりやや悪い成績であったが, その理由としては今回の対象症例に重症者がかなり含まれていたことと, 本剤がその特徴とする抗菌力を発揮することのできる細菌による感染症が少なかったこともその原因の一つかと考えられた。

一方副作用についてみると, 3例に GOT, GPT および Al-p の軽度上昇をみたが, 本剤の投与を中止したのは1例のみで他の2例はいずれも本剤の投与を中止することなく必要期間の治療を行い得た。またこれらの異常所見を呈した例はいずれも本剤の投与終了後10日以内に正常値に戻った。我々が本剤の投与を1日2回, 点滴静注で行ったことが, あるいはこの肝機能異常値の出現に多少とも関係しているか, 本剤の血中濃度の持続と臨床効果との関連の上でさらに検討してみる必要があるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM09330, 1980
- 2) 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 STUDY OF CEFOTETAN (YM09330)

KAORU OYAMA, KUNINORI SUZUKI and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The antibacterial activity of cefotetan was compared to those of cefazolin and cephalothin in a total of 178 clinically isolated strains of *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* and *P. aeruginosa*.

Cefotetan exhibited far greater antibacterial activity against *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* and *Proteus* than did cefazolin or cephalothin.

Cefotetan was then administered to a total of 22 patients of respiratory tract infections by drip infusion or intravenous injection.

The results obtained were excellent and good in 16 (72.7%) out of 22.

As adverse reactions, abnormal laboratory test results were observed in 3 out of 22 patients, elevated GOT and GPT in 2 and elevated Al-p level in 1. These abnormal data, however, returned to normal within 10 days after the completion of administration.