

Cefotetan (YM09330) に関する臨床的検討

加藤 政仁・永坂 博彦・南条 邦夫・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

北浦 三郎・加藤 錠一・吉友 和夫

名古屋市立東市民病院内科

山本 俊幸・森 幸三

名古屋市厚生院

要 旨

肺炎25例(マイコプラズマ肺炎7例), 急性気管支炎, 慢性気管支炎各1例, 胆道感染症4例, 慢性尿路感染症3例, 敗血症1例の中等症ないしそれ以上の内科的感染症35例に Cefotetan (CTT, YM09330) を使用した結果, マイコプラズマ肺炎をのぞく28例で, 有効18例, やや有効6例, 無効4例であり, 有効率は64.3%であった。

副作用は自覚的なものとして発熱が2例にみられ, 臨床検査値の異常としてはマイコプラズマ肺炎における肝機能異常を除外すると好酸球増多が1例, GOT, GPTの上昇2例, BUN および creatinineの上昇2例, creatinineの上昇1例の計8例にみられ, 発現率は22.9%であった。

今回, 私どもが対象とした症例が比較的高令で基礎疾患をもつものが多いことを考慮すれば, 本剤は有効性の高い薬剤と結論される。

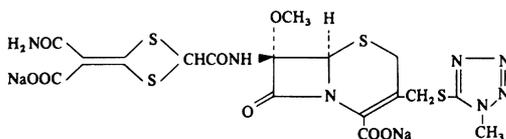
結 言

Cefotetan(CTT, YM09330)は山之内製薬株式会社により開発された Cephamycin 系抗生剤であり, 化学名は Disodium (6 R, 7 S)-7-[[[4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1, 3-dithietan-2-yl]carboxamido]-7-methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate であり, 構造式は Fig. 1 のごとくである。

本剤は, *E. coli*, *Klebsiella* はもちろん, 従来の Cephamycin 系抗生物質に比し, indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有している。また, ヒトにおいて血中半減期が約3時間と長いのが特徴である¹⁾。

今回, 私どもは本剤を呼吸器感染症を主とする内科的感染症に使用した結果について報告する。

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



対象 (Table 1)

対象症例は19才から91才にわたる男性患者22例, 女性患者13例の計35例である。その疾患別内訳は肺炎25例(マイコプラズマ肺炎7例), 急性気管支炎, 慢性気管支炎増悪各1例, 胆道感染症4例, 慢性尿路感染症3例, 敗血症1例であり, いずれも入院患者である。なお投与前の本剤による皮内反応はすべて陰性であった。また, 皮内反応が陽性で投与を中止した症例はなかった。

投与量ならびに投与方法

投与量は, 1日投与量として1g 投与例22例, 2g 投与例12例, 1g から2g への変更例1例であり, いずれも朝夕の2回にわけ静脈内投与した。One shot 静脈内投与は6例で, 20%ブドウ糖液20ml に溶解して行った。点滴静脈内投与は29例で50~500ml の電解質液に溶解の上20~120分かけて行ったが, 200ml に溶解のうえ30~40分で投与したものが23例と多かった。投与日数は7日から24日間であり, 平均投与日数および投与量は12.1日間, 16.3g である。

Table 1 Clinical response to CTT

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Dose/day (g X times)	Duration (days)	Route	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
1	81	M	Pneumonia	Pneumonoconiosis Pulmonary tuberculosis	Normal flora	1 X 2	12	D.I.	24	Good	Unknown	Creatinine ↑
2	88	M	Pneumonia	-	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 X 2	13	D.I.	13	Fair	Decreased	BUN, Creatinine ↑
3	75	M	Pneumonia	Cardiac insufficiency	Normal flora	0.5 X 2	13	D.I.	13	Good	Unknown	-
4	83	M	Pneumonia	-	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	0.5 X 2	15	D.I.	15	Poor	Altered	BUN, Creatinine ↑
5	86	M	Pneumonia	Myocardial infarction	<i>S. pyogenes</i>	0.5 X 2	14	I.V.	14	Fair	Eradicated	-
6	84	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>E. coli</i>	0.5 X 2	12	I.V.	12	Poor	Unknown	GOT, GPT ↑
7	69	F	Pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	7	D.I.	7	Good	Unknown	Eosino. ↑
8	78	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 X 2	9	D.I.	9	Good	Eradicated	-
9	57	M	Pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	14	D.I.	13.5	Good	Unknown	-
10	70	F	Pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	14	I.V.	14	Good	Unknown	-
11	34	F	Pneumonia	-	Normal flora	1 X 2	11	D.I.	21	Good	Unknown	-
12	78	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>K. pneumoniae</i> ↓ g.n.f. GNB	1 X 2	9	D.I.	18	Good	Altered	GOT, GPT ↑
13	63	M	Pneumonia	Bronchial asthma	Normal flora	0.5 X 2	14	D.I.	14	Good	Unknown	-
14	91	F	Pneumonia	Encephalomalacia	Normal flora	1 X 2	19	D.I.	38	Fair	Unknown	-
15	84	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	1 X 2	8	D.I.	14	Poor	Unknown	-
16	69	M	Pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	10	D.I.	9	Good	Unknown	-
17	45	F	Pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	12	D.I.	12	Good	Unknown	-
18	71	F	Pneumonia	Liver cirrhosis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>E. cloacae</i> g.n.f. GNB	0.5 X 2	10	D.I.	10	Fair	Altered	-

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Dose/day (g X times)	Duration (days)	Route	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
19	65	M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora	0.5 X 2	13	D.I.	13	Good	Unknown	-
20	63	M	Chronic bronchitis (Acute exacerbation)	Chronic bronchitis	Normal flora	1 X 2	14	D.I.	28	Fair	Unknown	-
21	27	M	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	1 X 2	10	D.I.	20	Good	Unknown	GOT, GPT ↑
22	33	F	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	1 X 2	10	D.I.	20	Fair	Unknown	-
23	19	F	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	6	D.I.	6	Poor	Unknown	-
24	19	M	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	<i>S. aureus</i>	0.5 X 2	16	D.I.	16	Good	Eradicated	GPT ↑
25	29	F	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	1 X 2	15	D.I.	30	Good	Unknown	-
26	26	M	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	10	D.I.	10	Poor	Unknown	-
27	73	F	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	-	Normal flora	0.5 X 2	15	D.I.	15	Poor	Unknown	Fever, GOT ↑
28	86	M	Acute cholecystitis	-	/	0.5 X 2 1 X 2	8 16	D.I.	40	Good	Unknown	-
29	85	F	Acute cholecystitis	-	/	0.5 X 2	8	D.I.	8	Good	Unknown	-
30	72	F	Acute cholecystitis	-	/	0.5 X 2	14	D.I.	14	Good	Unknown	Fever
31	67	F	Acute cholecystitis	-	/	0.5 X 2	7	I.V.	7	Good	Unknown	-
32	75	M	U.T.I.	Cardiac insufficiency	<i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1 X 2	13	I.V.	26	Fair	Altered	-
33	75	M	U.T.I.	-	<i>P. aeruginosa</i>	1 X 2	10	I.V.	18	Poor	Persisted	-
34	85	M	U.T.I.	Subdural hematoma	/	0.5 X 2 0.5 X 1	11	D.I.	8.5	Good	Unknown	-
35	86	M	Septicemia	Cardiac insufficiency Pneumonia	<i>S. aureus</i>	1 X 2	13	D.I.	26	Good	Eradicated	-

効果判定基準

成績 (Table 2)

下記の判定基準に従って判定した。
 有効：7日以内に自・他覚所見の明らかな改善のみられたもの。
 やや有効：7日以内に軽度の改善がみられたもの。
 無効：7日以内に改善のみられなかったもの。

前項の判定基準に従って判定した結果、全症例35例中、有効21例、やや有効7例、無効7例であった。マイコプラズマ肺炎をのぞいた28例の検討では、有効18例、やや有効6例、無効4例であり、有効が64.3%、やや有効以上は85.7%であった。

Table 2 Clinical effects

	Cases	Good	Fair	Poor
Pneumonia	18	11	4	3
Other respiratory infections	2	1	1	
Cholecystitis	4	4		
Chronic U.T.I.	3	1	1	1
Septicemia	1	1		
Total	28	18	6	4
Mycoplasma pneumonia	7	3	1	3

Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (KU)	GPT (KU)	A1-p (KA)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine	MP antibody
1	Before	406	9,700	26.0				12.5	0.8	-	
	Under	371	3,600	31.0				10			
	After	340	4,200	16.8	2	20	12	6.4	17.5	2.0	-
2	Before	310	6,400	38.6	4	22	10	9.6	15	1.6	Protein +
	Under	299	5,700	46.0	3	21	9	8.0	25		
	After	305	4,000	39.1	6	13	7	10.0	22.5	1.8	-
3	Before	437	17,000	28.1	1	25	10	7.1	12.5	1.1	-
	Under	380	6,000	21.1	2	13	14	6.6	12.5	1.1	-
	After	399	4,200	27.0	3	17	9	9.6	12	1.1	-
4	Before	269	5,100	21.5	0	18	10	5.0	15	1.1	-
	Under	275	3,700	16.9	1			22.5	1.3	-	
	After	260	3,800	14.0	1	24	20	10.3	8	0.8	-
5	Before	316	11,800	29.3	0						
	Under	271	7,200	28.0	0	27	16	8.4	12.5	0.8	-
	After	286	9,000	5.3	2	50	27	9.5	12.5	0.8	-
6	Before	243	7,400	46.2	2	40	10	9.1	12.5	1.6	-
	Under	333	8,900	34.1	1	20	16	8.0	12.5	1.0	-
	After	286	6,700	35.5	4	67	52	4.4	12.5	1.0	-
7	Before	416	4,900	16.9	2	33	17	10.3			
	Under								10	1.4	Protein +
	After	386	5,000	20.4	15	9	14	9.0	20	1.0	
8	Before	375	5,100	11.1	0	63	33	11.1	22	1.1	Protein +
	Under	404	6,100	14.2	6						+
	After	378	7,200	27.7	1	27	20	13.2	18	1.0	+
9	Before	427	6,400	16	0	57	31	12.8	18.4	1.0	Protein +
	Under	425	6,700	52	0						
	After	459	4,800	27	0	22	26	7.7	11.0	1.4	-
10	Before	426	9,300	20	0	19	10	6.5	12	0.6	
	Under	398	7,400	79	0	12	9	7.3	6.7	0.7	
	After	386	8,200	67	2	24	15	11.8	10.8	0.7	-
11	Before	401	9,000	38	0	14	17	392	10.8	0.8	
	Under	399	4,400	48	2	10	11	283	5.6	0.7	
	After	416	4,400	37	5	13	14	293	8.0	1.0	-
12	Before	315	7,300	36.5	2	18	11	89	13		Protein +
	Under	315	4,900	33.2	2	27	17	111	15		+
	After	311	5,800	21.4	2	76	44	126	16		-
13	Before	475	12,300	23.6		39	7	95	17		-
	Under	487	5,300	26.6		34	26	86	12		-
	After	469	4,800	30.7		33		75	10		-

Table 3 (Continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine	MP antibody	
14	Before	311	5,000	24.2	5	19	14	9.7	22	1.1	-	
	Under	302	5,500	25.9	1	16	13	8.0	15	0.9	-	
	After	306	4,500	26.8	3	21	16	7.8	12	0.9	-	
15	Before	305	8,500	19.2	0	16	13	7.4	20		-	
	Under	345	9,000	23.9	4				12.5	1.2	-	
	After	313	13,500	18.0	0					1.0	-	
16	Before	349	5,800	12.5	1	14	9	19.9	25		-	
	Under	321	5,200	10.1	2				12.5	0.6	-	
	After	342	7,000	19.0	1	30	11	21.9	12.5	1.2	-	
17	Before	499	6,700	27	0	21	21	7.0	11	0.7	Protein +	
	Under	441	5,700	25	6	14	17	6.2	11	0.7	-	
	After	460	6,800	38	3	16	22	7.5	13	0.7	-	
18	Before	342	11,300	13.9	0	26	14	68	26		+	
	Under	335	6,300	24.7	0	16	11	27	11		+	
	After	377	3,700	37.9		23		88	8		+	
19	Before	590	10,900	34.5		48		56	16			
	Under	492	5,100	15.6		58		55	11			
	After	416	5,300	49.2		39		43	11		-	
20	Before	324	8,700	46	2	11	6	7.2	11.1	1.0	-	
	Under											
	After	299	6,800	53	3	17	11	7.1	10.6	1.0	-	
21	Before	528	7,200	42	19	25	25	5.3	12	0.8	-	256
	Under	495	7,200	27								
	After	488	6,500	21	1	45	54	5.0	9	0.8	-	256
22	Before	419	8,700	20.7	0	30		61	12			-
	Under	434	7,200	46.8		26		61	14			160
	After	434	5,600	46.3	10	21		62	15		-	160
23	Before	417	5,100	28.2	0	12	9	53	11		-	40
	Under	461	6,700	32.7	0	7	11	65	10		-	320
	After											
24	Before	510	8,400	25	0	11	10	5.7	10			32
	Under	481	11,800		9	21	24	7.0	10	0.8		1,024
	After	520	6,800	38	2	36	57	9.6	12	1.1	-	
25	Before	395	4,800	24	0	26	11	5.0	12	0.9	-	64
	Under	431	6,100	49	1	11	17	6.0	14	0.8	-	1,024
	After	421	4,400	30	3	9	10	7.2	13	0.7	-	1,024
26	Before	402	15,300	15	0	10	12	7.6	12	1.0	-	1,024
	Under											
	After	413	8,800	37	2	12	21	13.8	7.5	1.0	-	1,024
27	Before	386	6,800	19.9	0							
	Under	368	4,100	16.5	3	22	15	87	14		-	
	After	372	3,300	12.5	0	59		86	13		-	320
28	Before	400	5,800	16.4	2	121	23	25.7	15	1.1	Protein -	
	Under	416	25,200	18.4	0	100	54	17.1	20	1.9	+++	
	After	351	5,000	22.4	1	46	26	10.5	15	1.6	-	
29	Before	363	5,900		0	190	183	29.4				
	Under	408	18,000	20.4	1				12.5	1.2	-	
	After	344	6,900	30.1	2	18	30	18.3	10	1.0	-	
30	Before	353	21,000	18.3	0	135	147	12.9	15		-	
	Under	270	18,700	18.0	0	127	200	31.0	12.5		-	
	After	365	9,000	21.0	0	42	47	42.3	15	0.8	-	
31	Before	318	9,700	18.5	0	18	17	9.7	15		Protein +	
	After	302	7,200	42.5	5	26	25	9.9	13	0.9		
32	Before	308	10,400	12.3	2	26	23	13	20		Protein +	
	Under	314	6,200	21.4	1	27	20	8	13			
	After	335	12,400	34.1	0	35	30	12	20			
33	Before	335	12,400	34.1	0	35	30		20		Protein +	
	Under	314	17,600	22.4	0				25		+	
	After	338	8,000	27.7	2						+	
34	Before	384	7,300	18.2	5	26	19	6.8	15	0.9	Protein +	
	Under	390	5,400	22.1	3	25	7	8.0	22			
	After	393	4,400	27.6	5				20	1.5		
35	Before	320	7,700	21.3	1	27	17	6.8	12.5		-	
	Under	325	5,500	35.1	1	25	16	9.2			-	
	After	307	3,400	27.9		13	24	7.3	20	1.3	-	

その内容はマイコプラズマ肺炎をのぞく呼吸器感染症20例で、有効12例、やや有効5例、無効3例であり、敗血症1例、胆道感染症4例は全例が有効であった。慢性尿路感染症では有効1例、やや有効1例、無効1例であった。

細菌学的には呼吸器感染症で、本剤投与前に *K. pneumoniae* 3例, *S. pneumoniae* 3例, *S. aureus* 1例, *S. pyogenes* 1例, *E. coli* 1例の計9例に原因菌と考えられる菌が検出され、それぞれの推移は、*K. pneumoniae* →減少(Case 2), *K. pneumoniae* →消失(Case 8), *K. pneumoniae* →g.n.f. GNB(Case 12), *S. pneumoniae* →*S. marcescens*(Case 4), *S. pneumoniae* →不明(Case 15), *S. pneumoniae* →*E. cloacae* +g.n.f. GNB(Case 18), *S. aureus* →消失(Case 24), *S. pyogenes* →消失(Case 5), *E. coli* →不明(Case 6)であった。推移が不明な *S. pneumoniae* と *E. coli* が検出された Case 15, Case 6は臨床的に無効例であった。胆道感染症は菌の検索が施行されておらず、敗血症の1例では *S. aureus* が検出され、菌の消失をみた。慢性尿路感染症では2例に菌の検索がなされ、*E. coli* →*P. aeruginosa* (Case 32), *P. aeruginosa* →持続(Case 33)であり、臨床的にはそれぞれ、やや有効、無効例であった。

副作用 (Table 1, 3)

本剤投与による副作用と考えられた症例は8例にみられた。発熱が Case 27 と Case 30 にみられ、Case 27 では白血球減少も伴っており本剤との関係ありと考えられた。Case 30 では胆嚢炎の再燃か副作用かの判別は容易ではなかったが一応疑いありと判定した。ともに本剤投与10日目、10g 投与前後に発現し、本剤中止後下熱した。臨床検査値の異常では creatinine の上昇が Case 1 に、BUN, creatinine の上昇が Case 2, Case 4 にみられたが、3例とも80才代の高令者であった。GOT, GPT の上昇が Case 6 (40→20→67, 10→16→52), および Case 12 (18→27→76, 11→17→44) にみられ、それぞれ1g12日間投与後2日目、2g9日間投与後3日目での上昇であるが、その上昇は軽度であった。好酸球増加が Case 7 (2→15) でみられたが、その他の異常値は示さなかった。なおマイコプラズマ肺炎7例中3例に GOT, GPT の軽度上昇がみられたが副作用とは考えなかった。全体でなんらかの副作用発現率は22.9%であった。

考 案

今回、私どもは新しい Cephamicin 系抗生剤である CTT を35症例に使用し、マイコプラズマ肺炎をのぞく各種感染症28例について検討した。有効率は64.3%であり、呼吸器感染症のみでは60%であった。これは全国平均の75.3%, 73.8%¹⁾ に比し低値であり、その理由の1つに対象が平均73.8才と高令者であったことが関係していると思われる。やや有効および無効例では、その平均年齢が80.0才であり、大部分が基礎疾患を有するか、*P. aeruginosa* が関係する慢性尿路感染症であった。

副作用はマイコプラズマ肺炎による肝機能異常を除外すると、creatinine または、creatinine および BUN の上昇3例, GOT, GPT の上昇2例, 好酸球増多1例, 発熱2例がみられ、その発現率は22.9%であった。Creatinine, BUN の上昇例はすべて80才代の高令者であった。稲松ら²⁾ は血清 creatinine 値正常の高令者に本剤を投与し、その半減期が7.9時間で、若年者の3時間に比し停滞すると報告している。これは従来の Cephalosporin 系抗生剤と同様の傾向であり、高令者に本剤を投与する際は腎機能障害に注意する必要があると考えられる。

本剤はすでにのべたとおり、従来の Cephamicin 系抗生剤に比し、*S. aureus* に対する抗菌力は劣るが、グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し、特に indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等に優れているといわれている。しかし、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対するほどの抗菌力は示さず、上記細菌が compromised host における opportunistic pathogen であることを考えると、かならずしも充分な抗菌力とはいえない。私どもの使用経験においても *S. pneumoniae* が *Serratia* や *Enterobacter* に菌交代した症例がみられている。

しかし、今回私どもが対象とした症例が比較的高令で基礎疾患をもつものが多い事を考慮すれば、本剤は有効性の高い薬剤と結論される。

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) 稲松孝思, 浦山京子, 島田 馨: 第28回日本化学療法学会西日本支部総会プログラム講演抄録. 111, 1980

CLINICAL STUDY OF CEFOTETAN (YM09330)

**MASAHITO KATO, HIROHIKO NAGASAKA, KUNIO NANJO
and TOSHIHIKO TAKEUCHI**

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School

SABURO KITaura, JYOICHI KATO and KAZUO YOSHITOMO

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KOUZO MORI

Nagoya Geriatric Hospital

(Nagoyashi Kohsei-in)

Cefotetan (CTT, YM09330) was clinically evaluated in 35 cases of moderate to severe infections including pneumonia (25 cases), acute bronchitis (1), chronic bronchitis (1), biliary tract infection (4), chronic cystitis (3) and septicemia (1), and the results of clinical response were good in 18, fair in 6 and poor in 4. The remaining 7 cases were not evaluable because of mycoplasma pneumonia.

Without mycoplasma pneumonia cases, adverse reactions were observed in 7 out of 28 cases including fever (1), eosinophilia (1), elevation of GOT and GPT (2) and creatinine, BUN (3) respectively.