

## 新セファマイシン系抗生剤 Cefotetan (YM09330) の臨床効果の検討

澤田博義・小西 博・臼井忠男・内野治人

京都大学医学部内科第一講座

村田安雄・中村治枝・島田恒治

島田市民病院内科

阿波連純二・矢切良穂

倉敷中央病院内科

### 要 旨

瘧および白血病に続発した、重症感染症7例を含む感染症11例に Cefotetan (CTT, YM09330) を投与し、著効2例、有効5例、無効4例の結果を得た。副作用としては、肝機能異常 (GOT, GPT 値の上昇) 1例、発疹1例以外みるべきものはない。

本剤は血液癌に併発する重症感染症ならびに一般感染症に有用と思われる。

### はじめに

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、 $\beta$ -lactamase に対して、きわめて安定であり、従来のセファマイシン系抗生物質 Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) に比し、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有するといわれる。また、血中、臓器内濃度が高く持続し、one shot 静注で投与できる特徴を有している<sup>1-6)</sup>。

今回我々は、本剤の提供を山之内製薬より受け、白血病に併発する重症感染症および一般感染症に使用し、臨床効果を検討する機会を得たので、その結果を報告する。

### 患者および投与方法

京都大学第一内科およびその関連病院に入院し、細菌感染症と診断された11例の患者に本剤を投与した。

男女比は、男4例、女7例で年齢は、19才から77才、平均41才である。

本剤の投与方法としてまず、皮内反応陰性を確認したのち、0.5gを20mlの生理食塩水あるいは20%ブドウ糖液に溶解、3分から5分間で静注投与 (i. v.) を1日2回おこなうのを標準としたが、1gないし2gを20mlの生理食塩水に溶解、同様に投与した患者も含まれる。投与総量は、3g~20g (平均11.8g) である。

効果判定は、副作用や患者の都合で投与を中止したものを効果判定不能 (NEV)、症状の消失および菌の陰性化が得られたものを著効 (excellent)、本剤の投与が細菌学的あるいは、臨床的に症状の改善に寄与したと考えら

れるものをその程度にしたがって有効 (good)、やや有効 (fair)、効果が認められないものを無効 (poor) とし、主治医の判断にしたがって判定を下した。

### 臨床成績

投与患者の概要を Table 1 に示す。各症例の感染巣は、敗血症3例 (1例は acute enterocolitis との合併)、気管支炎・肺炎等の肺感染症7例、扁桃炎1例である。症例中9例は、基礎疾患を有する難治性感染症である。

敗血症のうち1例、No. 11 (MI 例) は著効、1例、No. 10 (TN 例) は有効、1例、No. 1 (NS 例) は無効であった。

MI 例は脾臓癌に合併した敗血症で、当初 Cefazolin (CEZ) 投与するも無効のため、本剤0.5gを1日2回投与したところ、当日より解熱傾向を認め、3日後には発熱消失し、全身状態が改善した症例で著効と判定した。

TN 例は、急性骨髄球性白血病 (APL) に合併した感染症で、敗血症と診断した症例で、CMZ, ST 投与にて無効のため、本剤0.5gを1日2回投与したところ、翌日より発熱の消失をみたが、3日後より全身に発疹を生じたので、本剤による薬疹と考え、3日間で投与を中止した。したがって、投与期間が短期であるが、投与中の発熱の消失、全身状態の改善が顕著であったため有効と判定した。

NS 例は、急性リンパ性白血病 (ALL) に合併した敗血症で同時に、下痢・腹痛をも来していた症例で、本剤投与前、Sulbenicillin (SBPC), CEZ, Carbenicillin (CBPC), Tobramycin (TOB) 等の投与を行うも無効で本剤2gを1日2回投与するも、臨床的に変化を認め

Table 1 Clinical effect of CTT

No.	Patient	Age Sex	Disease	CTT	Total dose	Organism	Response	Combination agent	Side effect
1	N.S.	19 F	Acute enterocolitis Sepsis (ALL)	2 g × 2(iv) × 4	16 g	B: ND A: ND	Poor	γ-Globulin AMPH syrup	(-)
2	I.M.	29 F	Bronchopneumonia	0.5g × 2(di) × 7	7 g	B: ND A: ND	Good	(-)	(-)
3	S.M.	31 F	Pneumonia (AML)	0.5g × 2(iv) × 6	6 g	B: <i>S. marcescens</i> A: (-)	Good	AMPC TOB	(-)
4	Y.K.	32 F	Bronchopneumonia	0.5g × 2(iv) × 10	10 g	B: <i>S. pneumoniae</i> A: <i>S. pneumoniae</i>	Poor	(-)	Transaminase ↑
5	S.N.	49 F	Acute pneumonia (AMMoL, Steroid diabetes, Liver injury)	0.5g × 2(iv) × 19	19 g	B: ND A: ND	Excellent	(-)	(-)
6	K.T.	38 F	Acute pneumonia (ALL)	1g × 2(iv) × 10	20 g	B: ND A: ND	Poor	(-)	(-)
7	S.I.	77 F	Bronchitis (Pulmonary tuberculosis)	0.5g × 2(iv) × 12	12 g	B: <i>S. pneumoniae</i> A: (-)	Good	(-)	(-)
8	U.T.	19 M	Tonsillitis (ALL)	1g × 2(iv) × 10	20 g	B: α- <i>Streptococcus</i> A: α- <i>Streptococcus</i>	Good	MINO GM	(-)
9	A.M.	42 M	Bronchopneumonia (Bronchiectasia)	0.5g × 2(iv) × 7	7 g	B: <i>S. pneumoniae</i> A: <i>S. pneumoniae</i>	Poor	(-)	(-)
10	T.N.	44 M	Sepsis (APL)	0.5g × 2(iv) × 3	3 g	B: ND A: ND	Good	(-)	Exanthema
11	M.I.	70 M	Sepsis (s/o Cancer of pancreas)	0.5g × 2(iv) × 10	10 g	B: <i>E. coli</i> A: (-)	Excellent	(-)	(-)

B: Before A: After

Fig. 1 (a)

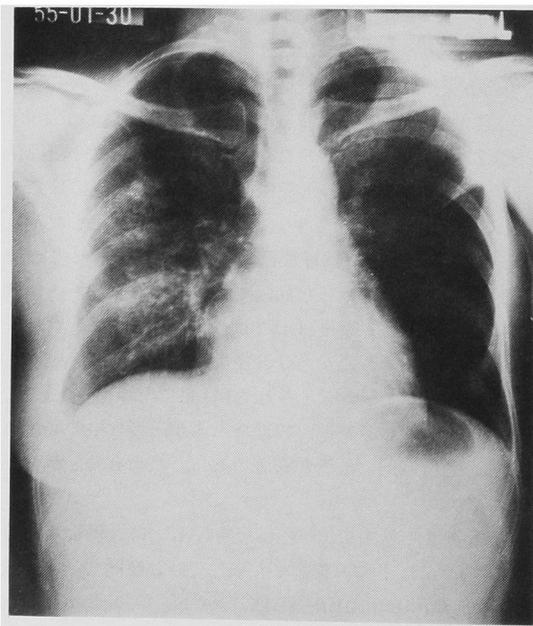


Fig. 1 (b)

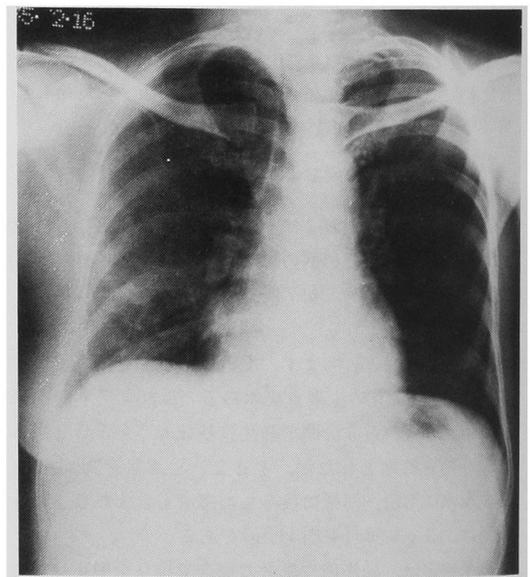


Table 2 Laboratory findings before and after administration of CIT

Case No.	Sex	Age	B	RBC × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm <sup>3</sup>	WBC percentage				Platelet × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT U	GPT U	A/P U	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	Urinalysis			
								Baso	Eosin	Neutro	Lymph							Mono	Other	Protein	Sugar
1	F	19	A	335	11.5	33.0	800	0	0	3	84	10	6	1.4	14	14	59	14.0	1.0	-	-
			B	216	7.2	20.0	3,400	0	0	30	47	21	0	0	2.8	43	-	40	18.0	*1.1	-
2	F	29	A	453	12.9	38.8	8,300	0	0	67	24	8	1	20.4	13	7	#4.4	17.0	1.30	-	-
			B	*435	*12.4	*37.0	*5,500	*1	*5	*45	*38	*10	*1	-	-	*12	*20	*7.1	*15.0	*1.34	-
3	F	31	A	233	7.9	23.3	1,600	2	1	4	91	0	2	29.9	28	25	√41	9.0	-	-	-
			B	263	8.6	25.6	2,500	1	0	0	44	0	0	45	33.1	29	-	44	8.0	-	-
4	F	32	A	407	13.2	38.7	12,300	0	0	82	13	5	0	22.3	15	24	#8.0	22.7	1.07	-	+
			B	408	12.7	38.6	9,900	0	0	85	10	5	0	-	-	55	58	11.0	21.7	1.07	-
5	F	49	A	142	5.5	16.1	3,300	2	0	12	46	10	30	2.3	221	*65	√166	*16.0	*0.9	-	+
			B	377	12.0	35.0	1,300	1	2	2	71	20	4	4	3.8	259	-	207	-	-	-
6	F	38	A	355	11.4	34.0	2,200	0	3	90	7	0	0	19.0	39	51	#5.6	15.7	0.9	-	-
			B	383	12.1	34.0	3,200	0	1	77	20	0	2	23.4	*35	*30	*7.5	16.0	-	-	-
7	F	77	A	451	12.7	38.1	8,000	0	0	89	8	13	-	41.5	30	17	#11.4	11.0	1.3	-	-
			B	*467	*13.2	*39.9	*6,100	*0	*5	*63	*24	*8	-	-	-	*20	*8	*10.7	*16.8	*1.51	-
8	M	19	A	235	7.7	22.9	1,000	0	0	86	4	1	9	13.6	10	36	25	9.0	0.7	-	-
			B	269	8.1	24.5	1,900	0	0	88	9	1	2	24.1	11	26	26	5.0	0.7	-	-
9	M	42	A	398	14.0	39.0	14,800	0	0	94	5	1	-	24.7	30	30	#8.7	14.8	1.02	-	+
			B	402	13.8	39.0	13,200	0	0	88	8	4	-	-	-	18	20	7.8	18.8	1.05	-
10	M	44	A	413	13.0	-	400	0	0	11	82	0	7	5.4	19	35	#5.5	14.0	1.2	-	-
			B	*473	*15.5	-	*2,000	*0	*0	*0	*98	*2	*0	*3.4	*42	*54	*18.0	*0.8	-	-	-
11	M	70	A	402	12.9	36.8	11,300	0	0	88	6	5	1	14.0	96	94	√387	14.0	0.9	-	+
			B	353	11.3	33.1	9,200	2	1	60	28	9	0	0	25.8	59	83	864	*12.0	0.8	-

\*: Values during treatment #: K.A u √: I u B: Before A: After

ず、無効と判定した。なお本症は、糞便中に特別の細菌を認めなかったが、Chloramphenicol (CP) 投与で発熱、下痢等の臨床症状の改善を認めた。

肺感染症で著効あるいは有効と判定されたのは4例である。すなわち、3例の肺炎例(IM例, SM例, SN例)、1例の肺結核に合併した気管支炎(SI例)は、すべて自覚症状の消失、胸部レ線にも異常陰影の消失あるいは改善を認めた。なおSM例は、本剤投与前 Amoxicillin (AMPC) 1 g/day per os を投与されていたが無効で、本剤投与中にはAMPC 1g/day per os, およびTOB 120mg/day の投与が併用されていた。本例の喀痰より分離された菌は、*S. marcescens* でCTTに対する感受性が測定されていないため、患者は完全に治癒したものの、有効と判定するにとどめた。

SN例は、急性骨髄球性白血病(AMMoL)に合併した肺炎でFig. 1(a)に示すような索状陰影をレ線上に認め、最初致死的となることが憂慮されたが、本剤投与により、著効を得、レ線上も異常陰影は、ほぼ消失した(Fig. 1(b))。

肺感染症中、気管支肺炎の1例(YK例)、bronchiectasiaに合併した気管支肺炎の1例(AM例)、ALLに合併した肺炎の1例(KT例)に対して、本剤は無効であった。ALLに合併した壊死性の扁桃炎に対しては本剤は有効で、高熱の消失、一般状態の改善などがみられた。

起炎菌別効果をみると、本剤は *S. pneumoniae* (1例)、*α-Streptococcus* (1例)、*E. coli* (1例)、*Serratia* (1例)等に優れた効果を示したが、*S. pneumoniae* による2例の肺炎症例は、本剤に抵抗性であった。また起炎菌不明の例(5例)では、著効、有効合わせて3例、無効2例であった。癌および白血病に併発する重症感染症の7例に対しては、本剤は著効2例、有効3例、無効2例であった。

本剤投与例につき、末梢血の血液検査、血液像、GOT、GPT、BUN、血清 creatinine 値、検尿等の投与前後の検査結果をTable 2に示した。症例4(YK例)で、投与後GOT、GPTの軽度上昇を認める以外、本剤によると思われる異常は認めなかった。また症例10(TN例)では本剤によると思われる皮膚疹を認めた。同時にGOT、Al-P上昇を認めたが、本患者は慢性肝炎を以前より有し、本剤投与前あるいは中止後も、GOT、GPT、Al-Pの値が上昇、正常化をくりかえしているため、このGOT、Al-Pの上昇が本剤によるものか、慢性肝炎によるものか、明確でない。その他症例1、3、5、6、8、11で血液検査や肝機能検査の異常が認められるが、これらはすべて基礎疾患による異常で本剤によるものではないと考えられた。なお本剤によるBUN、検尿の異常および静脈炎、発熱は

経験しなかった。

## 考 案

CTTは、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、特に最近その感染症例の増加がいちじるしいグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。また各種β-lactamaseに対し安定であるので、他の薬剤の耐性菌にも有効といわれる。今回の私どもの臨床的検討でも *Streptococcus*, *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌を始め、*E. coli*, *Serratia* などのグラム陰性菌による感染症に有効であり、広い抗菌スペクトラムを示したが、*S. pneumoniae* の2例には無効で、若干グラム陽性菌には、抗菌力が十分とはいえない印象を得た。本剤の最大の特徴は血中および臓器内濃度が長時間持続するのでd. i.でなくi. v.で投与でき、しかも、他のセファロスポリンやペニシリン製剤に比し少量の投与で効果が明確に現われる点である。私どもの投与例では、有効の場合1g~2gの投与で解熱、その他自覚症状の改善が現われ、総投与量も比較的少量にとどめ得るので、菌交代が発現し難いと思われる。事実私どもは、菌交代発現症例を経験しなかった。本剤の投与量に関しては、0.5g(i. v.) 1日2回で通常十分な効果が得られるようであるが、より大量の投与の効果については、症例数が少ないので、今後検討されるべき問題である。

本剤の副作用として11例中、1例にGOT、GPTの上昇を、また1例に発疹を認めて投与を中止した。i. v.投与にもかかわらず静脈炎は認めなかった。本剤は11例中、7例(63%)の有効率を示し、血液疾患、癌患者に併発する重症感染症7例中5例(71%)が有効であった。

本剤は白血病に併発する感染症を含む一般感染症に有用であろう。

## 文 献

- 1) TODA, M.; T. SAITO, K. YANO, K. SUZAKI, M. SAITO & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 2) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies of YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *ibid.* vol. 1, pp. 273~275, 1980
- 3) NAKAGAWA, K.; Y. KIDO, Y. ITO, K. KOMIYA, Y. KIKUCHI, A. TACHIBANA & K. YANO: YM09330, a new

- parenteral cephamycin ; pharmacokinetics in humans. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 160, 1980
- 4) TACHIBANA, A. ; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies of YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 563, 1979
- 5) YANO, K. ; K. SUZAKI, M. SAITO, M. TODA, T. SAITO & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. *ibid.* Abstr. No. 564, 1979
- 6) 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

## CLINICAL STUDIES ON THE NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC, CEFOTETAN (YM09330) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

HIROYOSHI SAWADA, HIROSHI KONISHI, TADA0 USUI and HARUTO UCHINO

The First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

YASUO MURATA, HARUE NAKAMURA and KOUJI SHIMADA

Department of Internal Medicine, Shimada City Hospital, Shimada

JUNJI AWAREN and YOSHIHO YAGIRI

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki

The new cephamycin antibiotic, cefotetan (CTT, YM09330) was applied to eleven patients with various infections. Excellent or good results were obtained in 2 of 3 cases with septicemias, 4 of 7 cases with pulmonary infections, 1 case with severe tonsillitis. No side effect was observed except 1 case with GPT, GOT elevation, and 1 case with exanthema. It is expected that this antibiotic may constitute an advance in the antibiotic treatment of gram-positive and gram-negative infections.