

Cefotetan (YM09330) に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・高松健次・河野雅和・別府敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

久保研二

大阪市立桃山病院感染症センター

要 旨

新しい Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) について検討を行い、以下の成績を得た。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の Cefotetan に対する感受性分布のピークは、高接種菌量ではそれぞれ 12.5, 0.39, 0.2, 0.39, 0.2, >100 μ g/ml に、低接種菌量ではそれぞれ 6.25~12.5, 0.39, 0.2, 0.2, $\leq$ 0.1, >100 μ g/ml に存在する。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する Cefotetan の抗菌力は CMZ, CFX の抗菌力より優れているが、*S. aureus* に対する Cefotetan の抗菌力は CMZ, CFX の抗菌力より劣る。

肺炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺結核混合感染 2 例、肺化膿症 1 例、腎盂腎炎 1 例、計 6 例に Cefotetan 1 日 1.0~2.0 g を点滴静注により 4~20 日間投与し、著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例の臨床効果を取めた。副作用として 1 例に一過性のトランスアミナーゼ上昇を認めた。

は じ め に

Cefotetan (CTT, YM09330), disodium (6R, 7S)-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 は、山之内製薬中央研究所において開発された Cephamycin 系抗生物質で、 β -lactamase に対してきわめて安定であるとともに¹⁾、生体に投与した場合の血中濃度がかんり持続的であることが特徴とされている²⁾。この CTT について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、内科系感染症に投与し、治療効果ならびに副作用について検討を加えたのでその成績を報告する。

抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 31 株、*E. coli* 31 株、*K. pneumoniae* 24 株、*P. mirabilis* 29 株、*P. vulgaris* 12 株、*P. aeruginosa* 31 株の CTT に対する感受性を測定した。また、同時に標準菌株として *S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIHJ JC-2 に対する CTT の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法にしたがって、HIA (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は trypticase soy broth (Difco)

一夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

2. 成 績

S. aureus 209 PJC に対する CTT の MIC は、原液接種、100 倍希釈液接種ともに 12.5 μ g/ml を示し、*E. coli* NIHJ JC-2 に対する CTT の MIC は、原液接種、100 倍希釈液接種いずれも 0.78 μ g/ml を示した。

病巣分離菌の CTT に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりである。

S. aureus の感受性分布のピークは、原液接種においては 12.5 μ g/ml に、100 倍希釈液接種においては 6.25~12.5 μ g/ml に認められた。また、原液接種、100 倍希釈液接種のいずれにおいても 4 株が 100 μ g/ml またはそれ以上の耐性を示した。*E. coli* 31 株はすべて 12.5 μ g/ml 以下の CTT で発育が阻止され、0.39 μ g/ml に感受性のピークが認められた。*K. pneumoniae* は、原液接種では 24 株中 22 株が 1.56 μ g/ml 以下で、100 倍希釈液接種では 23 株が 0.39 μ g/ml 以下で発育が阻止され、感受性分布のピークは 0.2 μ g/ml に認められた。*P. mirabilis* の感受性分布のピークは、原液接種の場合 0.39 μ g/ml、100 倍希釈液接種の場合 0.2 μ g/ml に認められた。*P. vulgaris* も *P. mirabilis* 同様に原液接種では 1.56 μ g/ml 以下、100 倍希釈液では 0.78 μ g/ml 以下ですべて発育が阻止され、その

感受性ピークは、原液接種では0.2μg/mlに、100倍希釈液接種では0.1μg/mlまたはそれ以下に認められた。*P. aeruginosa* はすべて100μg/mlまたはそれ以上の耐性を示した。

臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和55年4月より56年4月の間に、当内科入院の肺炎1例、びまん性汎細気管支炎1例、肺結核混合感染2例、肺化膿症1例、腎盂腎炎1例、計6例にCTTを投与し、臨床効果ならびに副作用を検討した。Table 2にCTTの投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、CTT投与量を一括表示した。

CTTの投与は、いずれも1回量を200~350mlの5% Xylitol液または電解質溶液に溶解し、1日2回、略90分を費して点滴静注した。なお、CTT投与に先立って皮内反応試験を実施し、反応陰性であることを確かめた後にCTTを投与した(皮内反応陽性のためCTTの投与を差

し控えた患者は存在しなかった)。

治療効果の判定に際して、CTT投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、CTT投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、CTT投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CTT投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはCTT投与により明らかに症状の改善を認めてもCTT投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、CTT投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、CTT投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。治療効果の判定と平行して、CTTの副作用有無の検討を目的として、自他覚症状の観察を行うとともに、CTT投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

CTTを投与した6例に対する治療効果はTable 2に示したとおり、臨床的には著効1例、有効4例、無効1例、細菌学的には菌消失3例、不明3例である。

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to CTT

Organism	Inoculum size	MIC (μg/ml)											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i>	Original 100 × diluted						4	7 10	20 12		1	1 2	3 2
<i>E. coli</i>	Original 100 × diluted	1	3 7	13 15	12 3	1 2	1 2		1 1				
<i>K. pneumoniae</i>	Original 100 × diluted	3	10 15	7 5	4	1		1 1		1			
<i>P. mirabilis</i>	Original 100 × diluted	1	15	18 10	10 3	1							
<i>P. vulgaris</i>	Original 100 × diluted	5	6 4	4 2	1 1	1							
<i>P. aeruginosa</i>	Original 100 × diluted											1 2	30 29

Table 2 Clinical results with CTT

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease, Complication	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	55	M	Pneumonia	Bronchiectasis Pulmonary fibrosis	<i>H. influenzae</i>	1g × 2, 17 days	Good	Eradicated	-
2	63	M	Diffuse panbronchiolitis	-		1g × 2, 7 days	Good	?	GOT GPT ↑
3	74	M	Pulmonary tuberculosis with mixed infection	-		0.5g + 1g, 20 days	Good	?	-
4	32	M	Pulmonary tuberculosis with mixed infection	-		1g × 2, 4 days	Poor	?	-
5	48	M	Lung abscess	-	<i>B. fragilis</i>	1g × 2, 14 days	Good	Eradicated	-
6	73	F	Pyelonephritis	S.M.O.N. Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i>	0.5g × 2, 13 days	Excellent	Eradicated	-

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1：55才，男，肺炎

約6年前より咳嗽，喀痰が持続，3年前より労作時呼吸困難を訴えるようになり気管支拡張症，肺線維症の診断を受けていた。精査目的で入院中，38℃内外の発熱，白血球増多(14,600)，CRP>6+，胸部レ線像右下野に肺炎陰影の出現を認め，喀痰よりABPC耐性*H. influenzae*を分離した。CTT投与翌日より解熱し，1週間後には肺炎陰影の消失，喀痰中*H. influenzae*の消失を認め，CRPも改善した。

症例 2：63才，男，びまん性汎細気管支炎

2～3年前より咳嗽，喀痰が持続し，次第に増強，2年前より労作時呼吸困難を訴えるようになり，数カ月前より呼吸困難高度となり，時に血痰を喀出するようになった。膿性痰の増加，チアノーゼを来すようになり入院した。入院時体温37.4℃，CRP4+，1日150mlの膿性痰を喀出した。Po₂38mmHg，Pco₂57.5mmHgと呼吸不全が認められた。酸素療法とともにCTTの投与を開始，翌日より解熱，喀痰量は著減し，5日後にはCRPも1+と改善した。しかし，CTT投与7日目の肝機能検査でGOT，GPTの上昇が認められたためCTTの投与を中止した。なお，投与中止10日後にはGOT29，GPT35と正常値に復した。なお，本症例においては終始喀痰より常在菌以外の細菌を分離せず，原因菌は不明に終わった。

症例 3：74才，男，肺結核混合感染

肺結核に対してSM，INH，RFPによる化学療法施行中，膿性痰の増加(1日100～150ml)とともに38.2℃に達する弛張熱を発し，混合感染の存在が考えられた。CTT1日1.5g(朝0.5g，夕1.0g)の投与を開始，翌日より徐々に解熱傾向を示し，1週間後には体温は正常化し，喀痰

量も1日30ml内外に減少した。なお，本症例も喀痰より明らかな原因菌を分離しえなかった。

症例 4：32才，男，肺結核混合感染

約6カ月前より咳嗽，喀痰を訴えるようになったが放置，約6週間前より38℃内外の弛張熱持続し，膿性痰増加，胸部レ線所見より肺結核と診断された。SM，INH，RFPによる抗結核療法を開始したが発熱持続し，膿性痰にも変化なく，混合感染の存在を考え，CMZあるいはGMの投与を試みたがいずれも無効，本剤1回1gあて1日2回の点滴投与に変更したが熱型に全く変化がみられぬため中止した。本例は，喀痰より有意の病原菌が分離できなかったが本剤投与中止後LCM1日6gの投与に変更し，約13日間で体温は正常化し，喀痰量の減少を認めた。

症例 5：48才，男，肺化膿症

約1カ月前より発熱，咳嗽，喀痰を訴え，治療を受けるも改善が認められずに入院した。入院時37.5～38℃の発熱，膿性痰1日20～40ml，CRP>6+，胸部レ線上右中野に空洞を伴う浸潤陰影を認めた。喀痰の細菌学的検査では，常在菌を分離するに止まったが，気管支鏡下に吸引して得た空洞内容物の嫌気培養により*B. fragilis*を分離し，またその吸引物の直接gas liquid chromatographyによりsuccinic acidを検出し，*B. fragilis*による肺化膿症と診断した。CTT1回1gあて1日2回の点滴静注により3日後には解熱し，胸部陰影も次第に改善を認めた。CTT14日間の投与によりCRP陰性化し，胸部レ線像でも空洞の縮小，浸潤陰影の消失を認めたためCTTの投与を中止した。CTT投与中再度実施した気管支鏡下吸引により得た空洞内容物からは*B. fragilis*を分離しなかった。

症例 6：73才，女，腎盂腎炎

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CTT

Case No.		RBC (× 10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)	Protein in urine
1	Before	430	12.8	14,600	31	30	8.9	22	0.9	—
	After	418	12.3	11,400	32	46	7.7	17	0.8	—
2	Before	528	13.2	12,200	20	14	7.8	15	1.9	—
	After	525	13.1	10,100	149	87	6.7	19	1.3	—
3	Before	373	11.6	7,700	31	15	7.7	13	0.7	—
	After	394	12.2	6,800	35	27	9.4	13	0.7	—
4	Before	460	12.6	14,900	40	66	8.4	11	0.5	—
	After	473	12.6	12,100	32	36	7.1	8	0.5	—
5	Before	425	12.4	12,800	34	36	7.2	14	0.7	—
	After	448	12.7	7,800	32	32	6.8	14	0.7	—
6	Before	357	9.8	7,300	29	21	11.0	18	1.3	—
	After	335	9.4	5,400	27	15	10.0	17	1.3	—

15年前に SMON に罹患、約 6 年前より糖尿病の治療を継続、しばしば尿路感染を反覆していた。発熱を来したため入院。膿尿、細菌尿 (*K. pneumoniae*) を認め、AM-715 投与により解熱したが中止後再発熱のため本剤 1 回 0.5g あて、1 日 2 回の投与を開始した。CTT 投与開始 2 日後には発熱消失、1 週間後には CRP 陰性化、膿尿消失、尿中 *K. pneumoniae* も消失した。

以上 6 例について、CTT 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例 2 において、前述のとおり CTT 投与 7 日目に GOT、GPT の軽度上昇が認められたほか、いずれの症例においても CTT 投与による臨床検査値の異常変動は認められなかった。

総括ならびに考察

CTT は Cephalosporin 骨格の 7 位に methoxy 基をもつ Cephamycin 系抗生物質の一つであり、 β -lactamase に強い安定性を示すことが特徴の一つに挙げられている。臨床分離菌の感受性をみても *P. vulgaris* はすべて本剤にすぐれた感受性を示し、 β -lactamase 産生菌に対する CTT の有用性が認められた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する CTT の抗菌力は、同じく Cephamycin 系抗生物質である CMZ³⁾ および CFX⁴⁾ の抗菌力に比してすぐれているが、一方 *S. aureus* に対する CTT の抗菌力は CMZ, CFX より劣ることが認められた。

CTT を投与した 6 例中、効果の認められなかった症例 4 は、本剤中止後 LCM の投与に変更し、徐々に体温の下降を認め、約 13 日後に発熱を認めなくなったが、これが果して LCM の効果によるものか、あるいは同時に実施していた SM, INH, RFP による抗結核化学療法の効果によるものかの判断は困難であり、そのため、CTT 投与前の発熱、咳嗽、喀痰が肺結核に合併した混合感染に

よるものか、あるいは肺結核そのものによるものであるかの判断も困難といわざるを得ない。しかし、今回は一応 CTT 無効と判定を下した。本例以外の症例においては、CTT 投与によりいずれも著効あるいは有効の臨床効果が得られ、また、治療開始前、起炎菌を確認した症例においては、いずれも CTT 投与により起炎菌を除去することに成功した。対象とした症例の多くが、基礎疾患・合併症をもつ比較的複雑な感染症であることを考慮に入れた場合、今回得られた治療効果はかなりすぐれた成績といえよう。なお、副作用として、1 例に GOT、GPT の一過性上昇を認めた以外、特記すべき副作用は認められなかった。

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 on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *ibid.* vol. 1, pp. 273~275, 1980
- 3) 三木文雄, 浅井俱和, 久保研二, 川合旭英, 寺田忠之, 河野雅和, 高松健次: CS-1170 に関する基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 292~302, 1978
- 4) 三木文雄, 浅井俱和, 久保研二, 川合旭英, 寺田忠之, 高松健次, 河野雅和: Cefoxitin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-1): 346~353, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

FUMIO MIKI, KENJI TAKAMATSU, MASAKAZU KOHNO and KEIZO BEPPU

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

KENJI KUBO

Infectious Disease Center, Osaka City Momoyama Hospital

Fundamental and clinical studies on new cephamycin antibiotic cefotetan (CTT, YM09330) was carried out and the results obtained were as follows:

1. *In vitro* antibacterial activities

Peaks of MIC distribution of cefotetan to clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* at higher inoculum sizes were 12.5, 0.39, 0.2, 0.39, 0.2 and $>100 \mu\text{g/ml}$ and at lower inoculum sizes were 6.25 ~ 12.5, 0.39, 0.2, 0.2, ≤ 0.1 and $>100 \mu\text{g/ml}$ respectively.

Cefotetan showed superior activities to *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* and inferior activity to *S. aureus* than those of cefmetazole and cefoxitin.

2. Clinical results

Cefotetan was administered to 2 cases of pulmonary tuberculosis with mixed infection and each one case of pneumonia, diffuse panbronchiolitis, pulmonary abscess and pyelonephritis at a daily dose of 1.0 ~ 2.0 g with drip infusion for 4 to 20 days. The clinical effects obtained were excellent in one case, good in 4 cases and poor in one case.

Transient elevation of transaminases was observed in one case.