

Cefotetan (YM09330) の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫

九州大学医学部第一内科, 医療技術短期大学部

竹森 紘一・横田 英子

九州大学医学部附属病院検査部

要 旨

新しく開発された Cephamycin 系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) について、基礎的・臨床的検討を行った。

Cefotetan の臨床分離菌に対する抗菌力 (MIC) を接種菌量が 10^6 cells/ml のときの $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合でみると, *S. aureus* 80%, *S. epidermidis* 40%, *S. faecalis* 0%, *E. coli* 90%, *K. pneumoniae* 100%, *Enterobacter* sp. 27%, *S. marcescens* 42%, *Proteus* sp. 100%, *P. aeruginosa* 0% で, 特に $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは *E. coli* 85%, *K. pneumoniae* 100%, *Enterobacter* sp. 9%, *S. marcescens* 22%, *Proteus* sp. 83% であった。

Cefotetan の 0.5g および 1.0g を 3 名の健康成人に cross over で静注したときの血中濃度は静注後 15 分に 82.8 と $140.7 \mu\text{g/ml}$ で, 8 時間後も 9.1 と $16.3 \mu\text{g/ml}$ が検出され, AUC は 271 と $486 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ と明らかな dose response が認められた。また, $T_{1/2}$ は 2.85 と 3.20 時間と長いものであった。尿中回収率は 2 時間までが 40% と 34% , 8 時間までが 76% と 66% と比較的良好であった。また, 尿中には tautomer が約 5% に認められた。

敗血症 1 例, 肺炎 4 例, 尿路感染症 3 例, 不明熱 1 例に, Cefotetan $1 \sim 2 \text{ g/日}$, $4 \sim 25$ 日間使用し, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 3 例であった。副作用は特になく, 1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められた。

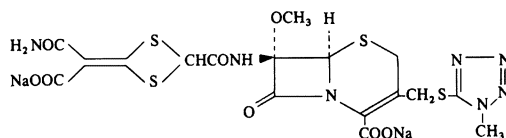
はじめに

新しく開発された Cephamycin 系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) は Fig. 1-(a) のような構造をした注射用の広域スペクトラムを有する抗生物質である。この CTT は Cefoxitin や Cefmetazole といった従来の Cephamycin 系薬剤と比べて, indole-positive *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれており, 血中濃度の持続が非常に長いのが特徴とされている¹⁻³⁾。また, このものは生体内で代謝されないものの, Fig. 1-(b) のような化学構造で CTT とほぼ同じ抗菌力を有する互変異性体 tautomer が尿, 胆汁中に出現するといわれている²⁾。

我々もこの CTT について, 臨床分離菌に対する抗菌力, 健康成人に静注した際の血中および尿中濃度の測定ならびに薬動力学的解析など基礎的検討を行うとともに, 臨床応用したときの臨床効果, 副作用の有無などを調査し, その有用性を検討したので報告する。

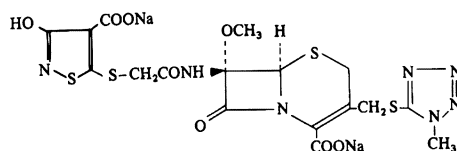
Fig. 1 Structures of cefotetan (CTT, YM09330) and its tautomer

(a) CTT



Disodium(6R,7S)-7-[[4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido]-7-methoxy-3-[[1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

(b) Tautomer



材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の咽頭粘液、喀痰、尿、胆汁、血液などの臨床材料から、主として昭和54年7月から昭和55年5月までの間に分離された *S. aureus* 20株、*S. epidermidis* 5株、*S. faecalis* 10株、*E. coli* 20株、*K. pneumoniae* 30株、*Enterobacter* sp. 11株、*S. marcescens* 5株、*Proteus* sp. 6株、*P. aeruginosa* 19株と、昭和53年11月から昭和55年3月までの間に九州大学附属病院検査部にて分離された *S. marcescens* 154株について、日本化学療法学会標準法(スポット法)により、CTT および対照薬として同じ Cephameycin 系の Cefmetazole (CMZ) と Cefoxitin (CFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定培地にはハートインフュージョン培地(栄研)を用い、接種菌液はトリプトソイブイオン(栄研)による一夜増菌培養原液(以下 10^8 と表示)と滅菌生理食塩液による100倍希釈液(以下 10^6 と表示)とを用いた。

2. 血中濃度および尿中排泄率測定と薬動学的解析

Table 1 に示すような26~34才、50~66kg の健康成人男子3名について、CTT 0.5g および1.0g を3ヵ月の間隔をおいて、注射用生理食塩液 20ml に溶解して5分間かけて静脈内注射した。そのときの注射前、注射後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間後に約4ml 採血した。同時に、注射前、注射後2時間、4時間、6時間、8時間に排尿させ、尿量を測定したのち、その一部を採取した。血液は凝固したのち血清を分離し、尿とともに、CTT 濃度測定まで -20°C に保存した。

血清中および尿中 CTT 濃度の測定は bioassay 法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法の2つの方法によって同時に行った。Bioassay 法は *E. coli* NIHJ を検定菌とする paper disc 法で、測定培地として Trypticase Soy Broth (BBL) にて一夜増菌培養液を1%に含んだ感受性ディスク用培地(栄研 pH7.4)を用いた。HPLC 法は Nucleosil C18 カラムと8% acetonitrile-92% 0.1M sodium dihydrogen phosphate (pH3) 溶出液を用いるもので、CTT とその tautomer (互変異性体) とを分離して定量した。

得られた CTT 血清中濃度について、two compartment open model により、コンピューターを用いた最小自乗法で pharmacokinetic parameter の算出を行った。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科入院患者の敗血症1例、呼吸器感染症4例、尿路感染症3例、不明熱1例の計9例に、CTT を1日1.0~2.0g、朝夕2回(1例のみ3回)に分けて静注

ないし点滴静注し、4~25日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。なお、本剤投与前に皮内反応試験を行い、全例陰性であることを確認した。

臨床効果の判定には、解熱などの全身状態の改善と、局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、および検査成績の改善とによった。すなわち、解熱がみられ、局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRP の陰性化、白血球増多の改善、赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし、特に1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。解熱などの全身状態や局所炎症所見の改善はみられたが、検査成績の完全な正常化がみられなかったときや、薬剤の中止により再燃のみられたものを「やや有効」とし、解熱などの臨床症状および検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。特に、起炎菌の消長について、菌消失、菌減少、菌消失せず、菌交代といった細菌学的効果を併記した。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株と九州大学附属病院検査部で分離された *S. marcescens* について、CTT の抗菌力 (MIC) を測定し、CMZ、CFX の MIC と比較した。

S. aureus 20株では Table 2 のように、CTT の MIC は接種菌量が 10^8 のとき1株(5%)が $6.25\mu\text{g/ml}$ で、15株(75%)が $12.5\mu\text{g/ml}$ であり、他の4株は $100\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。 10^6 でも16株(80%)が $6.25\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ であり、1株は $100\mu\text{g/ml}$ 以上で、残りの3株は $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ であった。CMZ は 10^8 のとき16株(80%)が $1.56\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ で、3株が $12.5\sim 25\mu\text{g/ml}$ であり、1株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。 10^6 のときもほぼ同じか、ややよくなった成績であった。CFX は 10^8 のとき15株が $6.25\mu\text{g/ml}$ で、1株が $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、他は $50\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であった。 10^6 のときは1段階小さい値と

Table 1 Background of healthy volunteers

Case	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)
M.O.	34	M	171	52	1.60
M.S.	30	M	170	66	1.76
J.N.	26	M	163	50	1.51
Mean ±SD	30 ±4.2		168 ±4.4	56 ±8.7	1.62 ±0.13

なった。従って、CTT は CMZ より 3 段階、CFX より 1 ~ 2 段階劣る抗菌力であった。

S. epidermidis 5株では Table 3 のように、CTT は 10^8 のとき 2 株 (40%) が $25\mu\text{g/ml}$ で、他は $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。 10^6 のときには 2 株が $12.5\mu\text{g/ml}$ で、他は $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ であった。CMZ は 10^8 のとき 2 株が $3.13\mu\text{g/ml}$ で、他は $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 のときは 1 段階小さい値となった。CFX は 10^8 のとき 2 株が $6.25\mu\text{g/ml}$ で、他は $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 では 1～2 段階抗菌力がよくなった。従って、CTT は CMZ、CFX に比べて 2～3 段階劣る抗菌力であった。

S. faecalis 10 株では Table 4 のように、接種菌量が 10^8 , 10^6 とも全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CMZ, CFX も同様にすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上であり、3 剤とも抗菌力が

認められなかった。

E. coli 20 株では Table 5 のように、CTT は 10^8 のとき $100\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 株を除いた 18 株 (90%) が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くは $3.13\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 のときは $100\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 株を除いてすべて $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であり、しかも 15 株 (75%) は $0.10\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ で、2 株も $0.78\mu\text{g/ml}$ とすぐれた抗菌力であった。CMZ は 10^8 のとき 17 株 (85%) が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くが $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ であった。また、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上は 1 株で、他の 2 株は $50\mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 のときは 18 株 (90%) が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下であり、多くが $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ であった。CFX は 10^8 のとき 15 株 (75%) が $6.25\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ で、4 株が $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ 、1 株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。 10^6 でも 1 段階小さい値に

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* (20 strains)

Drug	Inoculum size	MIC (μg/ml)												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTT	10 ⁸								1	15			2	2
	10 ⁶								5	11	2	1		1
CMZ	10 ⁸						13	3		2	1			1
	10 ⁶						16		2	1				1
CFX	10 ⁸							1	15			2	1	1
	10 ⁶							10	6		2	1		1

Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* (5 strains)

Drug	Inoculum size	MIC (μg/ml)												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTT	10 ⁸										2			3
	10 ⁶									2		2	1	
CMZ	10 ⁸							2			2	1		
	10 ⁶						2			3				
CFX	10 ⁸								2			1	2	
	10 ⁶						1	1			3			

Table 4 Susceptibility of *S. faecalis* (10 strains)

[illegible]

が、2時間後39.5、4時間後24.6、6時間後13.2 μ g/mlと徐々に減少し、12 μ g/ml以上の血中濃度が持続した。8時間後もなお9.1 μ g/mlであった。しかし、24時間後は1名のみ0.43 μ g/mlが残存していたが、他の2名は測定限界以下であった。HPLC法では15分後が74.8~102、平均86.1 μ g/mlであり、その後の平均値は30分後71.0、1時間後54.8 μ g/mlと bioassay 値よりやや高値であったが、その後は bioassay 値とほぼ近似した値であり、8時

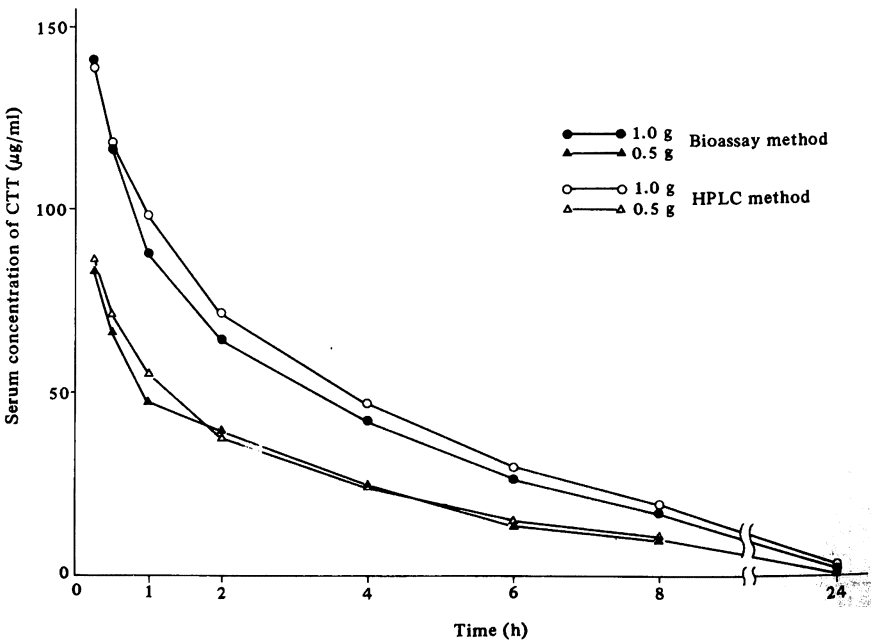
間後も10.0 μ g/mlと比較的高濃度であった。しかし、24時間後にはいずれも測定限界以下となっていた。これらの平均値の推移を図示したものがFig. 2である。

同一症例に CTT 1.0gを同様に静注したときの血中濃度は Table 12のようで、bioassay 法では注射終了後15分値が106~163 μ g/ml、平均140.7 μ g/mlと非常に高値で、30分後の平均値も116.0 μ g/mlと高く、以後の平均値は1時間後87.7 μ g/mlとやや急速に減少しているもの

Table 11 Serum concentrations of CTT after intravenous injection of CTT 0.5 g

Method	Case	Serum concentration of CTT (μ g/ml)								
		0h	1/4h	1/2h	1h	2h	4h	6h	8h	24h
Bioassay	M.O.	0	96.0	78.0	51.6	41.5	28.5	14.4	10.1	0.43
	M.S.	0	72.5	57.0	41.5	33.8	20.4	11.8	7.3	ND
	J.N.	0	80.0	63.0	49.3	43.2	25.0	13.5	9.8	ND
	Mean	0	82.8	66.0	47.5	39.5	24.6	13.2	9.1	—
	$\pm$ SD		$\pm$ 12.0	$\pm$ 10.8	$\pm$ 5.3	$\pm$ 5.0	$\pm$ 4.1	$\pm$ 1.3	$\pm$ 1.5	
HPLC	M.O.	0	102	83.7	64.1	46.7	28.8	16.8	11.8	ND
	M.S.	0	74.8	60.6	48.5	26.8	19.1	12.4	8.2	ND
	J.N.	0	81.4	68.6	52.1	39.4	24.3	14.5	9.9	ND
	Mean	0	86.1	71.0	54.8	37.6	24.1	14.6	10.0	
	$\pm$ SD		$\pm$ 14.2	$\pm$ 11.7	$\pm$ 8.3	$\pm$ 10.1	$\pm$ 4.9	$\pm$ 2.2	$\pm$ 1.8	

Fig. 2 Serum concentrations of CTT after intravenous injection, determined by bioassay and HPLC method



の、2 時間後63.8、4 時間後41.7、6 時間後26.0 $\mu\text{g/ml}$ と緩やかに減少するために高値が持続し、8 時間後もなお16.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、24時間後には0.83 $\mu\text{g/ml}$ といった低値になっていた。HPLC 法では15分後の値が平均で138.7 $\mu\text{g/ml}$ と bioassay 値よりやや低い値となったが、30分以後は bioassay 値よりもやや高値であり、特に1 時間後98.3、2 時間後71.6、4 時間後46.8 $\mu\text{g/ml}$ と高い値が得られ、6 時間後29.3、8 時間後18.8 $\mu\text{g/ml}$ と近似した値であった。24時間後も1.57 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中に長時間持続して存在することが判明した。これらを図示したものが Fig. 2 で、0.5g と1.0g の血中濃度曲線の間には明らかな dose response が認められた。

得られたこれらの血中濃度から two compartment open model により最小自乗法で求められた pharmaco-

kinetic parameters は Table 13 のごとくであった。CTT 0.5g 静注時の bioassay 法の平均値についてみると、Vd は4.0L と比較的小さく、Kel は0.47 h^{-1} で、 $T_{1/2}$ が2.85時間と長いものであった。そこで AUC は271 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ と大きな数値であった。また、CTT 1.0g の静注時の bioassay 法の平均値でみると、Vd が5.6L と大きくなり、Kel は0.37 h^{-1} とむしろ小さくなり、 $T_{1/2}$ が3.20時間と延長した。AUC は486 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ と0.5g 時の2 倍近い値であった。HPLC 法による成績の平均値では、0.5g、1.0g のそれぞれ Vd が4.7、6.4L と大きくなり、Kel は逆に0.37、0.28 h^{-1} と小さくなり、 $T_{1/2}$ が3.16、3.65時間とさらに延長した。したがって AUC も286、549 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ と大きくなった。

個々の症例ごとに pharmacokinetic parameters をみ

Table 12 Serum concentrations of CTT after intravenous injection of CTT 1.0 g

Method	Case	Serum concentration of CTT ($\mu\text{g/ml}$)								
		0h	1/4h	1/2h	1h	2h	4h	6h	8h	24h
Bioassay	M.O.	0	153	125	93.0	70.0	46.5	28.0	17.2	0.82
	M.S.	0	106	93.0	78.0	49.5	32.0	22.0	12.8	0.70
	J.N.	0	163	130	92.0	72.0	46.5	28.0	19.0	0.96
	Mean	0	140.7	116.0	87.7	63.8	41.7	26.0	16.3	0.83
	$\pm\text{SD}$		± 30.4	± 20.1	± 8.4	± 12.5	± 8.4	± 3.5	± 3.2	± 0.17
HPLC	M.O.	0	156	132	112	82.2	53.8	33.4	21.8	1.42
	M.S.	0	101	94.5	76.8	52.0	36.4	24.6	13.7	1.53
	J.N.	0	159	129	106	80.7	50.2	29.8	20.8	1.76
	Mean	0	138.7	118.5	98.3	71.6	46.8	29.3	18.8	1.57
	$\pm\text{SD}$		± 32.7	± 20.8	± 18.8	± 17.0	± 9.2	± 4.4	± 4.4	± 0.17

Table 13 Pharmacokinetic parameters of intravenous injection of CTT

Dose (g)	Method	Case	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	Kel (h^{-1})	Vd (L)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
0.5	Bioassay	M.O.	1.24	1.45	0.46	3.56	3.03	304.92
		M.S.	1.63	1.97	0.48	4.47	2.79	231.69
		J.N.	2.76	2.81	0.51	3.48	2.81	280.31
		Mean	1.57	1.96	0.47	3.96	2.85	271.26
	HPLC	M.O.	0.73	1.37	0.39	3.82	2.94	336.67
		M.S.	0.49	0.61	0.38	5.44	3.88	243.00
		J.N.	0.72	1.46	0.37	4.81	2.97	281.57
		Mean	0.56	1.02	0.37	4.70	3.16	286.36
1.0	Bioassay	M.O.	0.96	1.48	0.39	4.85	3.10	524.15
		M.S.	0.26	0.63	0.31	8.19	3.57	394.39
		J.N.	1.14	1.38	0.42	4.34	3.23	544.02
		Mean	0.72	1.23	0.37	5.55	3.20	485.57
	HPLC	M.O.	0.35	1.09	0.29	5.60	3.34	615.95
		M.S.	0.18	0.46	0.26	8.78	4.25	435.01
		J.N.	0.95	1.85	0.36	4.79	3.06	579.72
		Mean	0.26	0.72	0.28	6.44	3.65	548.94

ると、平均値のものにはほぼ等しい値であったが、M. S.例で0.5g, 1.0gのいずれのときもVdが大きく、AUCが小さい値となっていた。

CTT 0.5g 静注時の尿中 CTT 濃度および尿中回収率をみたのが Table 14 であり、尿中回収率を図示したのが Fig. 3 である。Bioassay 法では 3 名の平均値で注射後 2 時間までに 40%、4 時間後までに 58%、6 時間後までに 69%、8 時間後までに 76% であった。尿中濃度は 4 時間後までは 1,000~2,000 $\mu\text{g/ml}$ であり、4~6 時間は 700~800 $\mu\text{g/ml}$ とやや低くなり、その後は急速に低下していた。しかし、24 時間後の尿にも 15 $\mu\text{g/ml}$ 前後の CTT

濃度が認められた。これらの成績は 3 名の間に著明な差異は認められなかった。HPLC 法では CTT とその tautomer とが分離して測定されたが、両者の和は bioassay 値とほぼ一致した値であり、tautomer の占める割合は CTT 投与量の約 5% であった。

CTT 1.0g 静注時の尿中 CTT 濃度と尿中回収率をみたのが Table 15 であり、尿中回収率を図示したのが Fig. 4 である。Bioassay 法では 3 名の平均値で注射 2 時間後までに 34% が尿中に排泄されており、0.5g のときよりもやや低率であった。以後の尿中排泄率は 0.5g のときに近く、4 時間後までに 49%、6 時間後までに 59%、8

Table 14 Urinary excretion and recovery rates of CTT after intravenous injection of CTT 0.5 g

Method	Drug	Case	Before	Time after intravenous injection (h)												Total recovery rate (%)	
				0 ~ 2			2 ~ 4			4 ~ 6			6 ~ 8				24
			C	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R		C
Bioassay	CTT	M.O.	0	1,185	190	45.0	1,503	68	20.4	713	90	12.8	171	210	7.2	15	85.4
		M.S.	0	1,138	170	38.7	1,003	90	18.1	860	65	11.2	524	65	6.8	13	74.8
		J.N.	0	2,390	75	35.9	1,515	55	16.7	738	60	8.9	246	90	4.7	18	66.2
		Mean ±SD	0			39.9 ±4.7			18.4 ±1.9			11.0 ±2.0			6.2 ±1.3		75.5 ±9.7
HPLC	CTT	M.O.	0	1,132	190	43.0	1,322	68	18.0	646	90	11.6	147	210	6.2	5.7	78.8
		M.S.	0	1,111	170	37.8	601	90	10.8	888	65	11.5	540	65	7.0	10.1	67.1
		J.N.	0	2,376	75	35.6	1,477	55	16.2	881	60	10.6	267	95	5.1	16.3	67.5
		Mean ±SD	0			38.8 ±3.8			15.0 ±3.7			11.2 ±0.6			6.1 ±1.0		71.1 ±6.6
	Tautomer	M.O.	0	56	190	2.1	69	68	0.9	34	90	0.6	15	210	0.7	2.7	4.3
		M.S.	0	165	170	5.6	31	90	0.6	39	65	0.5	29	65	0.4	4.2	7.1
		J.N.	0	80	75	1.2	85	55	0.9	42	60	0.5	46	95	0.9	2.8	3.5
		Mean ±SD	0			3.0 ±2.3			0.8 ±0.2			0.5 ±0.1			0.7 ±0.3		5.0 ±1.9

C: Concentration ($\mu\text{g/ml}$), V: Urine volume (ml), R: Recovery rate (%)

Fig. 3 Urinary excretion rates of CTT after intravenous injection of CTT 0.5 g

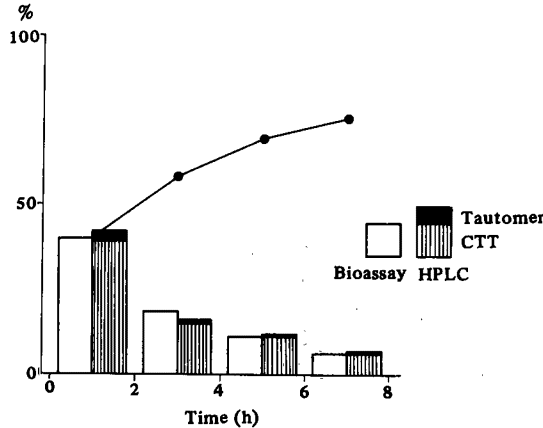


Fig. 4 Urinary excretion rates of CTT after intravenous injection of CTT 1.0 g

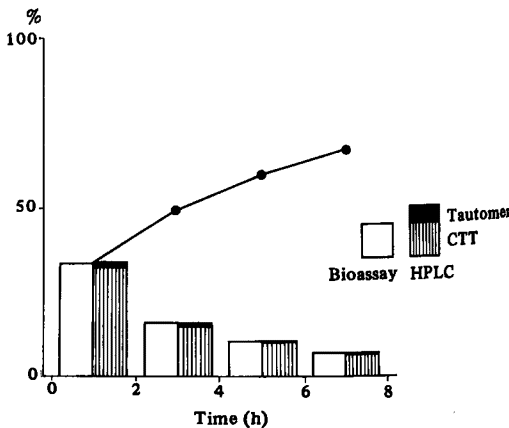


Table 15 Urinary excretion and recovery rates of CTT after intravenous injection of CTT 1.0 g

Method	Drug	Case	Before	Time after intravenous injection (h)												Total recovery rate (%)
				0 ~ 2			2 ~ 4			4 ~ 6			6 ~ 8			
			C	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	
Bioassay	CTT	M.O.	0	4,725	60	28.4	3,475	48	16.7	2,225	44	9.8	1,510	44	6.6	61.5
		M.S.	0	1,703	220	37.5	1,160	125	14.5	1,500	70	10.5	1,250	77	9.6	72.1
		J.N.	0	4,625	75	34.7	3,350	45	15.1	1,805	50	9.0	958	55	5.3	64.1
		Mean				33.5			15.4			9.8			7.2	65.9
		±SD				±4.7			±1.1			±0.8			±2.2	±5.5
HPLC	CTT	M.O.	0	4,510	60	27.1	3,406	48	16.3	2,385	44	10.5	1,521	44	6.7	60.6
		M.S.	0	1,661	220	36.5	1,128	125	14.1	1,517	70	10.6	1,197	77	9.2	70.4
		J.N.	0	4,476	75	33.6	3,328	45	15.0	1,731	50	8.7	890	55	4.9	62.2
		Mean				32.4			15.1			9.9			6.9	64.4
		±SD				±4.8			±1.1			±1.1			±2.2	±5.3
	Tautomer	M.O.	0	103	60	0.6	119	48	0.6	93	44	0.4	66	44	0.3	1.9
		M.S.	0	108	220	2.4	68	125	0.9	53	70	0.4	45	77	0.3	4.0
		J.N.	0	168	75	1.3	106	45	0.5	69	50	0.3	35	55	0.2	2.3
		Mean				1.4			0.7			0.4			0.3	2.7
±SD				±0.9			±0.2			±0.1			±0.1	±1.1		

C: Concentration (μg/ml), V: Urine volume (ml), R: Recovery rate (%)

時間後までに66%が回収された。3名の間では大差なかったが、尿量の多かった症例で尿中CTT濃度は低くても全体の回収率は最も良かった。尿中CTT濃度は4時間後まで3,000~5,000μg/mlと高く、8時間後でも1,000μg/ml以上であった。HPLC法ではbioassay法による値とよく一致した数値が得られており、tautomerが投与量の5%程度認められた。

3. 臨床効果と副作用の有無

Table 16に示すように、九州大学第一内科の入院患者の尿路感染症からひき起された敗血症1例、肺炎4例、尿路感染症3例、不明熱1例の計9例にCTTを使用した。症例は34才から62才までの男子6例、女子3例で、すべて白血病や癌の全身転移など、なんらかの重篤な基礎疾患を有するものであった。起炎菌と考えられたものは敗血症が*S. marcescens*であり、肺炎は*K. pneumoniae* 1例、*S. marcescens*+*K. pneumoniae* 1例、*S. aureus*+*S. marcescens* 1例、不明1例であり、尿路感染症は*P. mirabilis*によるもの2例、*S. marcescens* 1例で、不明熱は不明であった。しかも、尿路感染症の2例を除いて、多くがCEZ, CET, CBPC, SBPC, ST合剤などが使用されていた。CTTの使用量は1日1.0~2.0g、4~25日間の使用で、敗血症例の1日3回投与を除いて、朝夕2回の静注ないし点滴静注によって投与された。

臨床効果をみてみると、敗血症例、肺炎の1例、尿路感染症の3例で有効、肺炎の1例はCTT中止により再燃してやや有効、残りの3例は無効であった。細菌学的

効果をみると、*S. marcescens*, *P. mirabilis*はすべて消失ないし減少しており、*K. pneumoniae*も消失をみたが、*S. faecalis*や*P. aeruginosa*, *P. cepacia*などへの菌交代現象がみられたものも4例と多かった。副作用としては何ら認められなかった。

CTT使用前後の検査成績の変動をみたのがTable 17であるが、2例にGOT, GPTの上昇がみられたが、うち1例は原疾患の悪化によるものであり、血清肝炎例で悪化がみられた。また、好酸球増多など血液学的所見の異常などは認められなかった。

*S. marcescens*による敗血症例の経過を図示したものがFig. 5である。CTTの使用により解熱し、症状の改善がみられた。しかし、尿のドンネ反応は陰性化せず、*S. marcescens*の消失はみられたものの、*P. cepacia*への菌交代現象が認められた。

考 察

CTTは新しく開発されたCephamycin系の抗生物質であり、グラム陰性桿菌に対する抗菌力の増強とともに、血中濃度の生物学的半減時間が長いのが特徴とされている。また、新たな問題として、3位の側鎖のtetrazoleによるantabuse作用の存在も注目されている。

我々も臨床分離菌についてCTTの抗菌力を、すでに市販されているCephamycin系のCMZ, CFXと比較しながら検討した。グラム陽性球菌に対する抗菌力はむしろ低下しており、*S. aureus*には接種菌量が10⁶cells/ml

Table 16 Clinical results with CTT

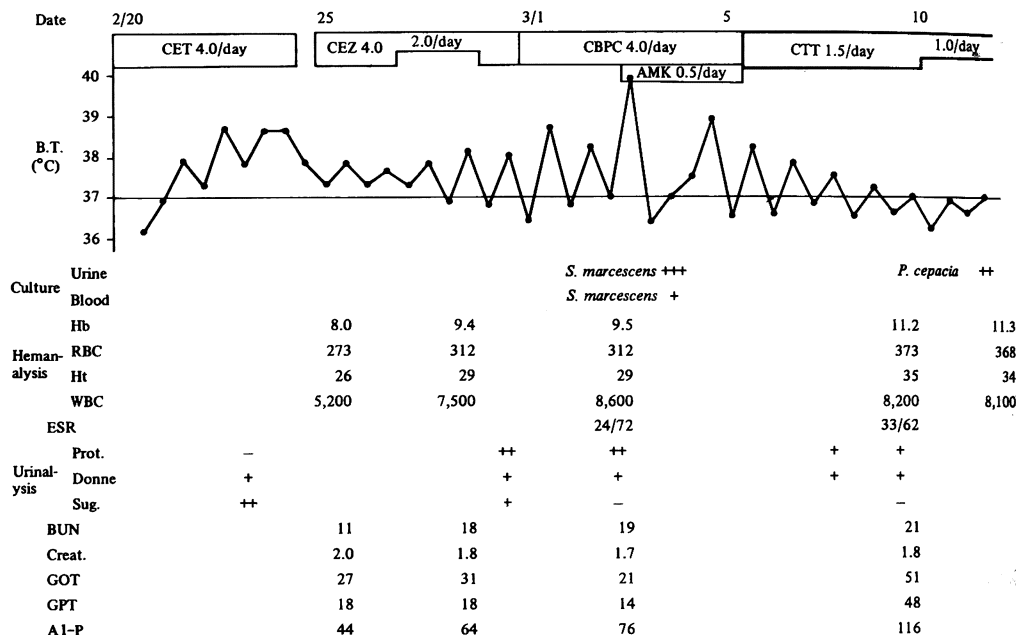
Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Pretreatment drug	Dosis g x days	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	M.Y.	59	M	Sepsis Pyelitis	Gastric cancer Ureteral fistula	<i>S. marcescens</i>	CET 4 x 5 CEZ 2 ~ 4 x 5 CBPC 4 x 5	1.5 x 6	Good	Eradicated (Urine → <i>P. cepacia</i>)	—
2	F.M.	55	M	Pneumonia	CML Pneumonitis	<i>K. pneumoniae</i>	CFS 3 x 13 CEZ 6 x 2	1.0 x 25	Good	Superinfected (→ <i>P. aeruginosa</i>)	—
3	F.M.	56	M	Pneumonia	CML Pneumonitis	?	NTL 0.2 x 11 ST 2 x 17	2.0 x 18	Fair	?	—
4	K.F.	56	F	Pneumonia Pleuritis	Serum hepatitis Hypoproteinemia	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	CEC 2 x 4 ABPC 6 x 4	2.0 x 12	Poor	Eradicated Superinfected (→ <i>Pseudomonas</i> sp.)	—
5	T.M.	37	M	Pneumonia Pharyngitis	Adult T-cell leukemia	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	CEZ 4 x 3 SBPC 4 x 2	2.0 x 4	Poor	Diminished	—
6	M.N.	62	F	Cystitis	Metastasis of cancer of uterus	<i>P. mirabilis</i>	—	1.0 x 16	Good	Eradicated (→ <i>S. faecalis</i>)	—
7	M.I.	43	M	UTI	Behçet's disease	<i>P. mirabilis</i>	—	1.0 x 4	Good	Eradicated	—
8	H.O.	61	M	UTI	Malignant lymphoma	<i>S. marcescens</i>	CEZ 6 x 13	2.0 x 9	Good	Eradicated	—
9	Y.O.	34	F	FUO	Aplastic anemia	?	CET 4 x 25	2.0 x 24	Poor	?	—

Table 17 Laboratory findings before and after administrations of CTT

Case No.	Name	Age	Sex	Hemanalysis						ESR	CRP	Liver function			Renal function		Urinalysis	
				Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)			GOT	GPT	Al-p	BUN	Creat.	Prot.	Sugar
1	M.Y.	59	M	9.5 11.3	312 368	29 34	8,600 8,100	52 63	0 2	24 32		21 51	14 48	76 116	19 21	1.7 1.8	+	-
2	F.M.	55	M	10.6 11.0	267 359	32 38	18,500 21,000	91 96	3 1	59 29	4+	6 8	4 12	98 87	11 21	0.6 0.9	+	-
3	F.M.	56	M	12.0 10.8	365 343	33 35	17,200 24,300	86 95	1 0	20 56	3+ 3+	30 18	18 99	459 600	10 18	0.8 0.6		
4	K.F.	56	F	9.0 11.8	219 262	31 33	10,400 13,300	91 95	0 2	12 18	4+	10 84	9 31	101 152	6 10	0.6 0.8	+	-
5	T.M.	37	M	12.9 8.5	480 285	37 27	90,000 27,500	19 1	0 0		1+ 5+	20 33	106 79	492 315	22 12	1.0 0.8	+	-
6	M.N.	62	F	9.0 6.4	169 140	24 18	5,000 1,100	87 86	2 3	120 108	2+ ±	16 26	14 25	62 108	23 22	1.6 1.6	+	-
7	M.I.	43	M	13.3 14.0	368 399	40 45	7,500 9,100	56 54	1 2	41 50	5+ 2+	18 15	36 16	71 72	12 9	0.9 1.0	± -	-
8	H.O	61	M	7.3 6.7	235 189	22 19	3,600 2,100	30 44	2 2	46 15	2+ 1+	20 8	33 13	111 95	16 24	0.9 0.9	-	-
9	Y.O.	34	F	3.9 4.1	227 232	15 15	5,600 4,800	34 34	2 2		4+	22 37	9 12	75 75	6 5	0.8 0.7	+	-

Upper = Before administration
Lower = After administration

Fig. 5 Case No.1 M.Y. 59 y, M, Sepsis and UTI



のときでも多くが12.5 μ g/mlであり、尿や血液からの *S. epidermidis* では40%が12.5 μ g/mlであるにすぎず、比較的多くのものが耐性であった。これらはCMZ, CFXよりも2~3段階劣る成績であり、CET, CEZにはさらに劣るものといえた。また、*S. faecalis*については抗菌力が認められず、臨床応用したときに本菌へ菌交代現象がみられたのと符合している。

しかしグラム陰性桿菌、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp.には抗菌力の増強が著しく、接種菌量が10⁶cells/mlのMICが0.78 μ g/ml以下の占める割合はそれぞれ85%, 100%, 22%, 83%で、CMZ, CFXより3~5段階もすぐれたものであった。特に *S. marcescens* にはすぐれた抗菌力が認められ、0.39~1.56 μ g/mlに一つの山があり、12.5 μ g/ml以下のものが42%と、なお耐性菌が半数以上あるものの、これまでのCephem系薬剤には認められなかったものである。*Enterobacter* sp.には十分な抗菌力が認められず、*P. aeruginosa*には全く抗菌力がなかった。これらの成績を全国集計¹⁾と比較すると、大体一致しているが、*E. cloacae*の12.5 μ g/ml以下の占める割合が65%とすぐれたものであった。そのほか、我々の調べることのできなかった菌種では、*H. influenzae*に対して1.56 μ g/ml以下の、*C. diversus*には0.20 μ g/ml以下の抗菌力があり、*B. fragilis*にも80%が12.5 μ g/ml以下であるのが注目され

る^{1,2)}。これらの成績も接種菌量が10⁸cells/mlのときには、MICが比較的大きい値となって、10⁶cells/mlとの差が著しいが、これは±の領域が非常に幅広いことに起因している。

CTTの細菌に対する作用は殺菌的であり、 β -lactamaseに対して安定であるといわれている¹⁾。また、filament形成が著しいことがいわれており、抗菌力に関係していると思われる。

CTTの0.5g, 1.0gをcross overでone-shot静注したときの血中濃度と尿中排泄をみたが、bioassay法による血中濃度は3名の平均値で静注後15分に82.8と140.7 μ g/mlとなり、その後は同じように徐々に減少し、8時間後もなお9.1と16.3 μ g/mlであり、AUCは271と486h $\cdot$ μ g/mlと明らかにdose responseが認められた。また、生物学的半減時間(T_{1/2})は2.85と3.20時間と、従来のCephem系薬剤にはなかった長時間であり、1.0gと量が多くなるとT_{1/2}は延長するようであった。このことは薬物排泄定数(Kel)が小さくなることであり、CTTの尿中回収率が注射後2時間までが40%と34%となっていることから証明される。また、8時間後までの尿中回収率は76%と66%であった。さらに、尿では投与量の約5%のtautomerが認められており、両者の和がbioassay値とよく一致するようであった。このtautomerは尿中でpHや電解質の影響などで生じるものか、生体内

で生じたものが腎から排泄されるものなのかはまだ明らかでない。ラットなどの動物実験では血清中にも tautomer が約 1% 認められるといわれている³⁾。ただ、CTT と tautomer の抗菌力に差があまりないとのことで、特に問題にすることは無いと思われる。

我々は敗血症、肺炎、尿路感染症など 9 例に CTT を臨床応用したが、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 3 例で、尿路感染症の 3 例はいずれも有効であった。これらの症例はすべてなんらかの重篤な基礎疾患を有するもので、有効率があまりよくなかった原因と思われる。市販の Cephem 系薬剤が無効の例が大部分であったが、本剤の使用により回復したものも認められた。特に起炎菌の菌種をみても、*S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などが多く、いずれも除菌されていることは、この薬剤の抗菌力と高い血中濃度の持続と尿に長時間にわたって高濃度に排泄されていることなどによると思われる。副作用としてはなんら認められず、1 症例で GOT, GPT の上昇が認められたほかに、検査成績の変化も認められなかった。全国集計によると、いずれの感染

症も 75% 近い有効率が得られており、発疹 (0.6%) や発熱、下痢などの副作用も少数例であり、我々もさらに症例をふやして検討してみる必要があろう。

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) 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 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 cephamycin derivative. *ibid.* vol. 1, pp. 273~275, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

YOSHIRO SAWAE and KAORU OKADA

The first Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOICHI TAKEMORI and HIDEKO YOKOTA

Central Laboratory of Kyushu University Hospital

Laboratory and clinical studies were performed on cefotetan (CTT, YM09330), a new semisynthetic cephamycin antibiotic, and the results were as follows.

1. MICs of cefotetan against various clinical isolates were determined. With an inoculum size of 10^6 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 (0.78) $\mu\text{g/ml}$ or less were 80 (0)% for *S. aureus*, 40 (0)% for *S. epidermidis*, 0% for *S. faecalis*, 90 (85)% for *E. coli*, 100 (100)% for *K. pneumoniae*, 27 (9)% for *Enterobacter* sp., 42 (22)% for *S. marcescens*, 100 (83)% for *Proteus* sp., and 0% for *P. aeruginosa*.

2. Serum concentrations of cefotetan after intravenous injection of cefotetan 0.5 and 1.0 g were determined with bioassay and HPLC method in 3 healthy volunteers. Mean serum concentrations (Bioassay method) were 82.8 and 140.7 $\mu\text{g/ml}$; 9.1 and 16.3 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes and 8 hours after intravenous injection of cefotetan 0.5 and 1.0 g, respectively. The mean biological half-life were 2.85 and 3.20 hours, and AUC were 271 and 486 h- $\mu\text{g/ml}$, respectively. There was a dose-response between two administration doses. Urinary excretion rates of cefotetan were 40 and 34% in the first two hours, and 76 and 66% in the first eight hours, respectively. In their urines about 5% tautomers were found by HPLC method.

3. One patient with sepsis, 4 with pneumonia, 3 with UTI, and 1 with FUO were treated with cefotetan in daily doses of 1 ~ 2 g, for 4 ~ 25 days. Clinical response was good in 5, fair in 1, poor in 3 patients. Bacterial effect was very good, but various superinfections were seen in 4 patients.

No side effect was noticed, and GOT and GPT increased in one patient.