

Cefotetan (YM09330) に関する基礎的ならびに臨床的研究

長沢正夫・渡辺講一・田中 光・張 景弘・伊藤直美
重野芳輝・山口恵三・泉川欣一・広田正毅・中富昌夫
那須 勝・齋藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

餅田親子・林 愛・北島幸子

菅原和行・猿渡勝彦・臼井敏明

長崎大学医学部付属病院検査部

要 旨

山之内製薬中央研究所で開発された Cefotetan (CTT, YM09330) は、化学構造上セファロスポリン核の7位に methoxy 基を有するセファマイシン系薬剤で、従来のセファロスポリン系薬剤よりグラム陰性菌に対して強い抗菌力をもつといわれる。

我々の検討成績では、グラム陽性球菌に対する抗菌力は、CTX, CMZ, CEZ よりかなり劣る結果であった。グラム陰性桿菌に対しては、CMZやCEZよりきわめて優れた成績を得たが、CTXよりは同等かやや劣る抗菌力を示した。

ヒトに本剤1.0～2.0gを点滴静注した場合の最高血中濃度は、点滴終了時にあり、1.0gの場合115～208 μ g/ml, 2.0gの場合274 μ g/mlで、6～8時間後でもかなりの濃度が検出された。

本剤の最高喀痰内移行濃度は、1.0g点滴静注の場合0.44 μ g/mlで、2.0g点滴静注の場合は膿性痰0.72 μ g/mlの移行を示した。

尿中排泄は、1.0gと2.0gを点滴した場合、その回収率は8時間後までそれぞれ86.1%と36.4%であった。

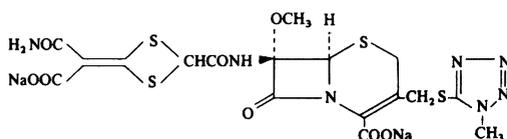
呼吸器感染症15例、尿路感染症4例、不明熱1例に本剤を点滴静注したところ、著効5例、有効6例、やや有効4例、無効2例、判定不能3例で、その有効率は64.7%であった。菌が検出され同定が可能であった11例中5例 (*H. influenzae* 3株, *S. pneumoniae* 1株, グラム陰性桿菌1株) 45.5%に菌が消失し、その他の全例に菌数の減少ないしは交代が認められた。

副作用としては、好酸球増多の1例とGOTの上昇1例が認められた。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬で開発された新しい抗生物質で、化学構造式は Fig. 1 に示したように、セファロスポリン核の7位に methoxy 基を有し、3位の側鎖には tetrazole 環、7位の側鎖には 4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1, 3-dithietan-2-ylcarboxamido 基を有する

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



セファマイシン系薬剤である。その特徴は、従来のセファロスポリン系に比較し、グラム陽性菌に対する抗菌力は幾分劣るが、グラム陰性桿菌には遙かに優れており特にインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* に対してもきわめて強い抗菌力を示すといわれ、また *B. fragilis* に対しても抗菌力があるとされる。この CTT のもう一つの特徴は、血中濃度の持続時間が長いことで、静注時の半減期は約3時間と、従来の β -Lactam 系薬剤の中で最も持続的である。

今回我々は、本剤の抗菌力、血中濃度、喀痰中濃度、尿中排泄などの基礎的研究、ならびに呼吸器感染症や尿路感染症に投与した場合の臨床効果、および副作用について検討を行ったので、その成績を報告する。

基礎的研究

1. 抗菌力

1) 材料および方法

教室保存の標準菌株22と各種臨床分離菌株750(*S. aureus* 52株, *S. epidermidis* 54株, *Salmonella* 27株, *C. freundii* 52株, *C. diversus* 26株, *Shigella* 27株, *E. coli* 54株, *K. aerogenes* 54株, *E. aerogenes* 54株, *E. cloacae* 27株, *S. marcescens* 49株, *P. vulgaris* 54株, *P. mirabilis* 54株, *P. rettgeri* 32株, *P. inconstans* 27株, *M. morgani* 53株, *H. influenzae* 54株)の計772株について、日本化学療法学会標準法に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。同時にCTX, CMZ, CEZについても測定して本剤と比較した。いずれの場合も接種菌量は最終濃度が 10^6 cells/mlと 10^8 cells/mlになるように調整した。

2) 成績

a) 標準株

標準菌株に対する本剤とCTX, CMZ, CEZの抗菌力測定成績をTable 1, 2に一括して示した。*S. aureus*, *M. luteus*などのグラム陽性菌群に対する抗菌力は、菌数 10^8 /mlでは他の3剤に比較して(*S. aureus* FDA-209Pでは同等の抗菌力を示したが)かなり劣る成績で、 10^6 /mlでもほぼ同様の傾向を示した。しかしグラム陰性桿菌に対しては本剤はCTXと同様優れた抗菌力を示した。すなわち菌数 10^8 /mlでは*S. typhi* H-901, *E. coli* BHN, *S. dysenteriae* EW-3, *S. flexneri* 2a EW-10, *S. boydii* EW-29, *S. sonnei* EW-35, *K. pneumoniae* PCI-602, *P. vulgaris* ATCC 21100-1, *P. stutzeri*においては、CTXと同様、他の2剤より優れた抗菌力を示し、*E. coli* NIHJ-JC-2, *E. coli* KP, *S. flexneri* 3a EW-14においてもCTXに1管劣るものの強い抗菌力を示した。*K. pneumoniae* DENKENのMICは $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、他の3剤と同等かやや劣る成績で、*A. liquefaciens* Y-62ではMICが $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、CTX, CMZよりは劣ったが、CEZの $100 \mu\text{g/ml}$ 以上よりは優れていた。*P. aeruginosa* NCTC-10490はCTT, CMZ, CEZには $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、CTXに対するMICは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* KOBAYASHIには4剤とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。菌数 10^6 /mlにおける成績も、 10^8 /ml菌数とほぼ同様の成績を示した。

b) 臨床分離菌株

分離菌株に対する本剤とCTX, CMZ, CEZのMIC測定成績は、Fig. 2~18に示した。

グラム陽性菌の*S. aureus*に対する本剤の抗菌力是对照3剤に比較し劣るものであったが(Fig. 2), 耐性株数

は他の薬剤と同様であった。*S. epidermidis*についても同様の傾向が認められたが(Fig. 3)耐性株の数は他の3剤より多く分布した。

グラム陰性菌の*Salmonella* sp.に対しては、CTXと同様強い抗菌力を示し(Fig. 4), 菌数 10^8 /mlでは1株を除き $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下、菌数 10^6 /mlでは全株 $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。*C. freundii*に対しては(Fig. 5), CTXに幾分劣るものの、CMZやCEZよりは遙かに強い抗菌力(CEZではほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上)を示した。*C. diversus*に対しては(Fig. 6), 菌数 10^8 /mlでは1株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、他は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、菌数 10^6 /mlでは1株が $25 \mu\text{g/ml}$ であったが他は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。*Shigella* sp.に対しては(Fig. 7), 10^8 /mlでは $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下、 10^6 /mlでは $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。*E. coli*

Table 1 Antibacterial activity of CTT against standard strains

Strains		Inoculum Size: 10^8 cells/ml			
		MIC $\mu\text{g/ml}$			
		CTT	CTX	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i>	FDA-209P	0.10	0.10	0.20	0.10
<i>S. aureus</i>	SMITH	12.5	1.56	1.56	0.39
<i>S. aureus</i>	TERASHIMA	12.5	3.13	0.78	0.78
<i>M. luteus</i>	PCI-1001	3.13	0.10	0.39	0.78
<i>M. luteus</i>	ATCC-9341	3.13	0.10	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i>	ATCC-6633	6.25	1.56	0.78	0.20
<i>S. typhi</i>	H-901	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>E. coli</i>	NIHJ-JC-2	0.39	0.20	1.56	1.56
<i>E. coli</i>	BHN	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>E. coli</i>	KP	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>S. dysenteriae</i>	EW-3	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>S. flexneri</i>	2a EW-10	0.10	0.10	0.78	3.13
<i>S. flexneri</i>	3a EW-14	0.20	0.10	0.39	1.56
<i>S. boydii</i>	EW-29	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>S. sonnei</i>	EW-35	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	DENKEN	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>A. liquefaciens</i>	Y-62	3.13	0.78	1.56	>100
<i>P. vulgaris</i>	ATCC-21100-1	0.10	0.10	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC-10490	>100	6.25	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100
<i>P. stutzeri</i>		3.13	6.25	25	>100

Table 2 Antibacterial activity of CTT against standard strains

Strains		Inoculum Size: 10^6 cells/ml			
		MIC $\mu\text{g/ml}$			
		CTT	CTX	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i>	FDA-209P	0.10	0.10	0.20	0.10
<i>S. aureus</i>	SMITH	12.5	0.78	0.78	0.20
<i>S. aureus</i>	TERASHIMA	12.5	1.56	0.78	0.39
<i>M. luteus</i>	PCI-1001	0.78	0.10	0.20	0.39
<i>M. luteus</i>	ATCC-9341	0.78	0.10	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i>	ATCC-6633	3.13	0.78	0.78	0.20
<i>S. typhi</i>	H-901	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>E. coli</i>	NIHJ-JC-2	0.20	0.10	1.56	1.56
<i>E. coli</i>	BHN	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>E. coli</i>	KP	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>S. dysenteriae</i>	EW-3	0.10	0.10	0.20	0.39
<i>S. flexneri</i>	2a EW-10	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>S. flexneri</i>	3a EW-14	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>S. boydii</i>	EW-29	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>S. sonnei</i>	EW-35	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	DENKEN	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>A. liquefaciens</i>	Y-62	0.39	0.10	0.78	25
<i>P. vulgaris</i>	ATCC-21100-1	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC-10490	>100	1.56	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	KOBAYASHI	>100	50	>100	>100
<i>P. stutzeri</i>		1.56	3.13	12.5	>100

Fig. 2 MIC Distribution of CTT and other drugs against 52 strains of *S. aureus*

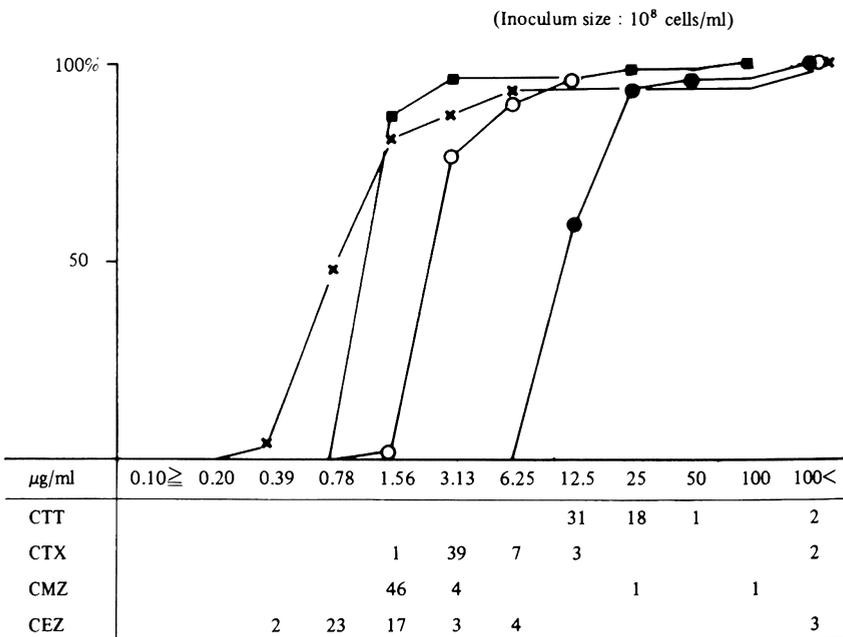
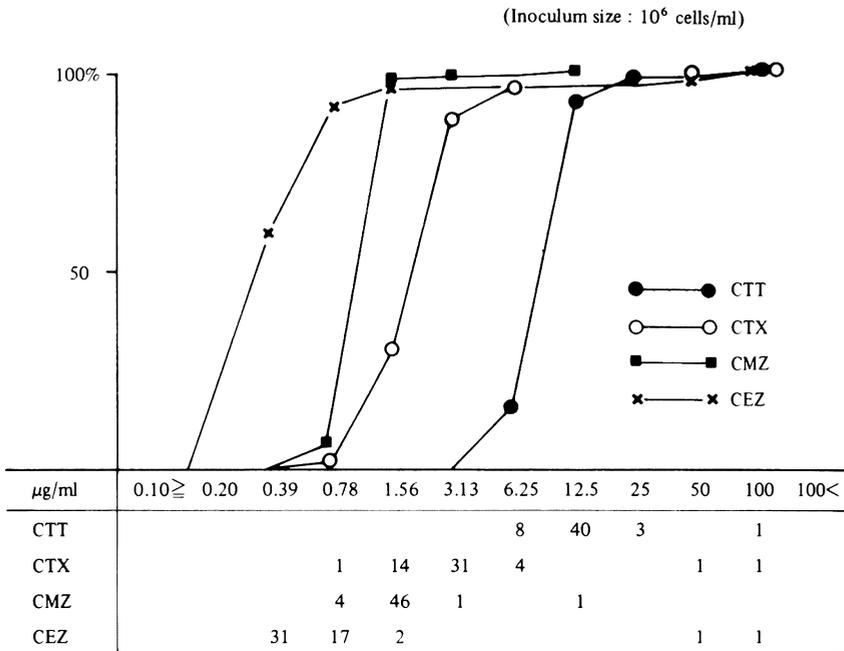


Fig. 3 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *S. epidermidis*

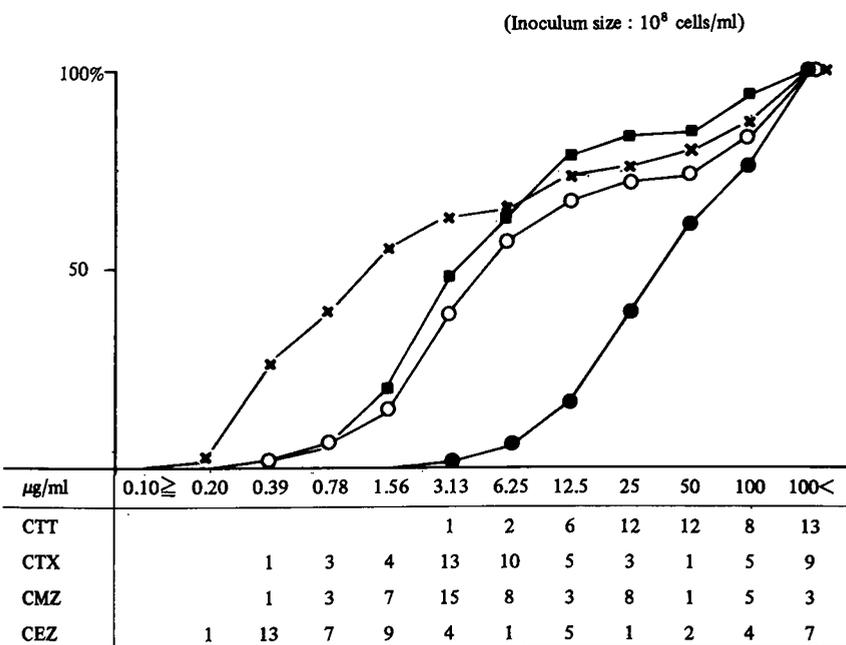
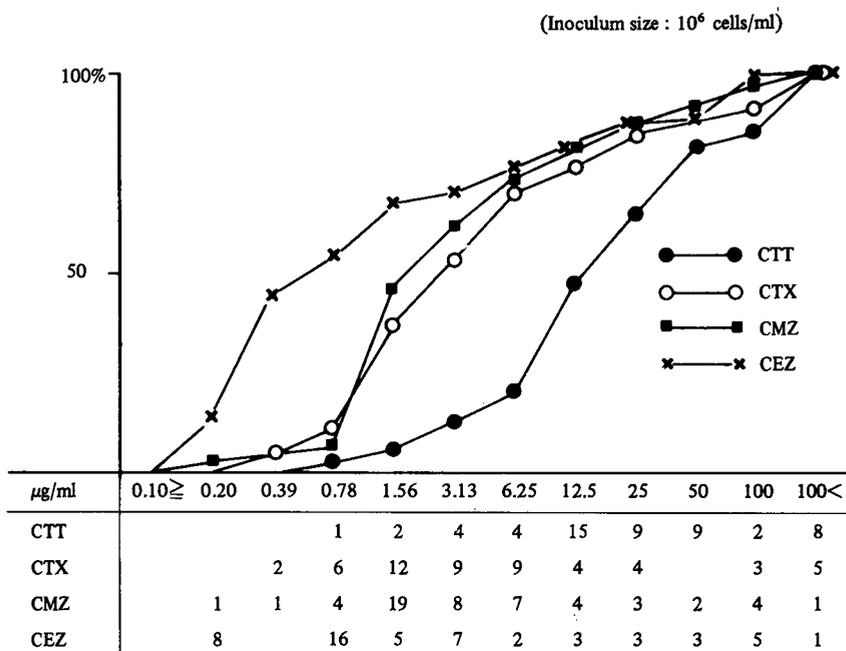
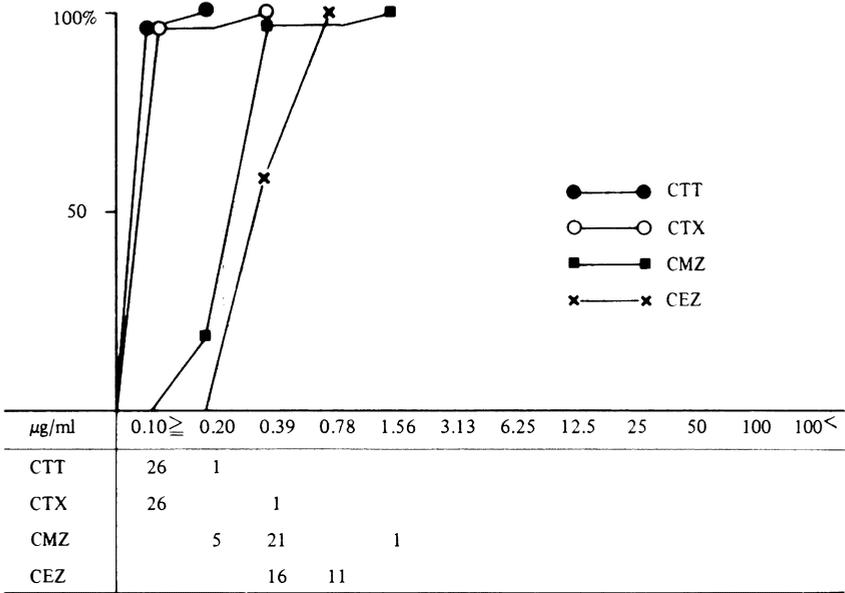


Fig. 4 MIC Distribution of CTT and other drugs against 27 strains of *Salmonella* sp.

(Inoculum size : 10^6 cells/ml)



(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

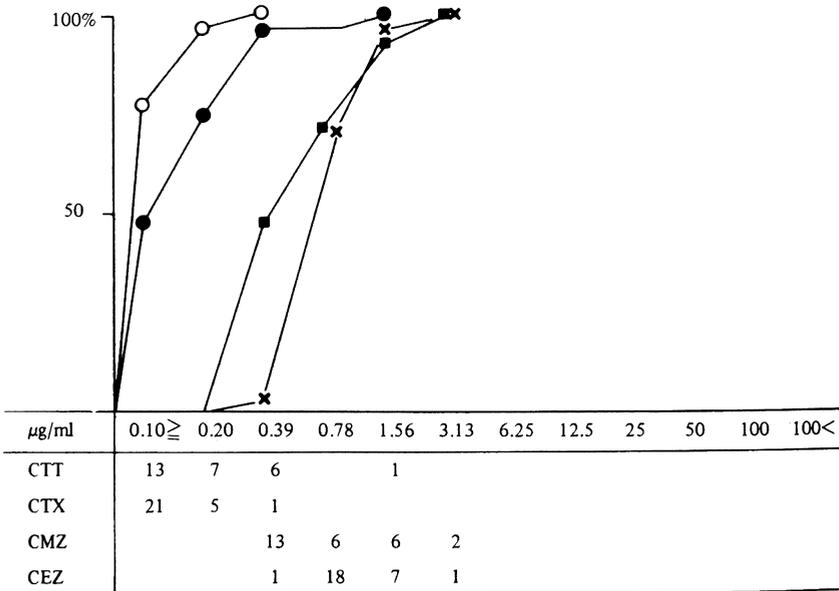


Fig. 6 MIC Distribution of CTT and other drugs against 26 strains of *C. diversus*

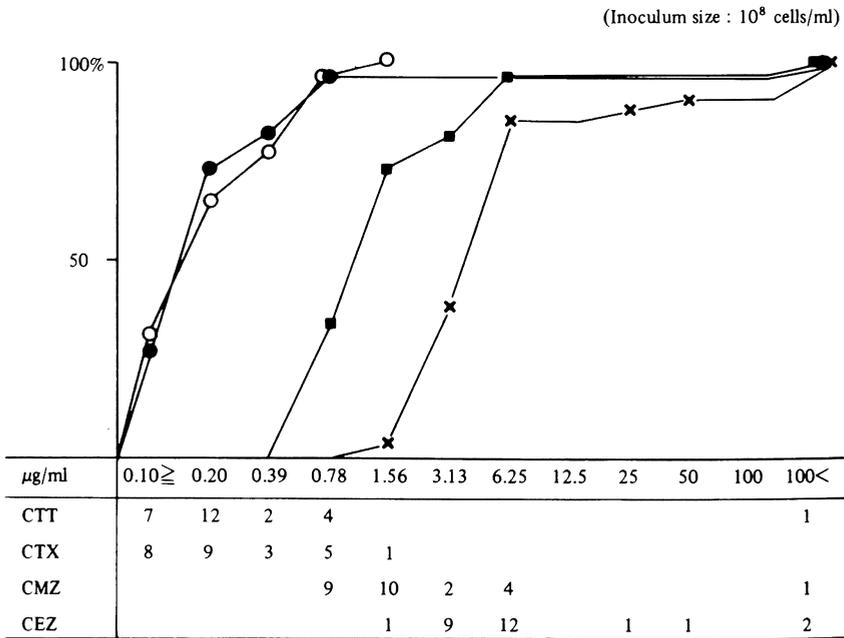
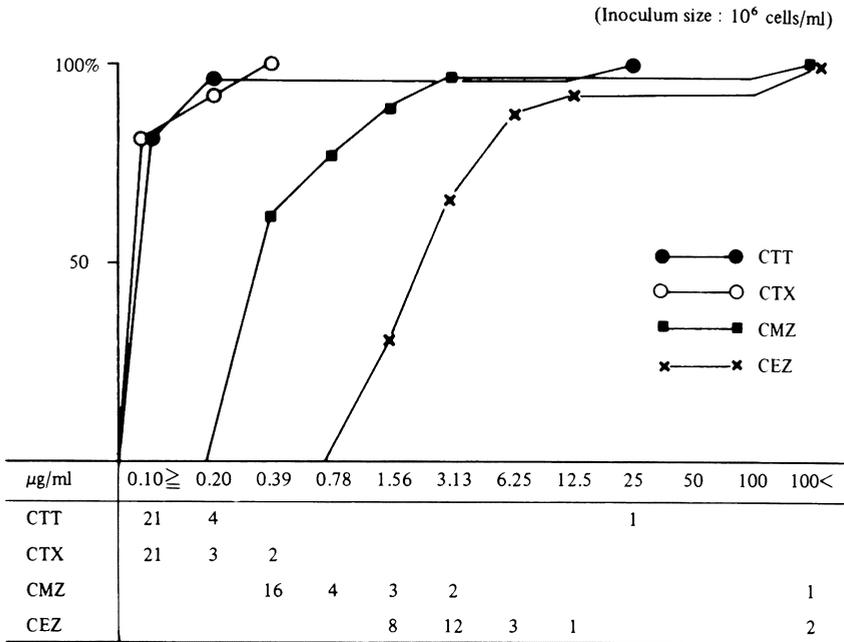


Fig. 7 MIC Distribution of CTT and other drugs against 27 strains of *Shigella* sp.

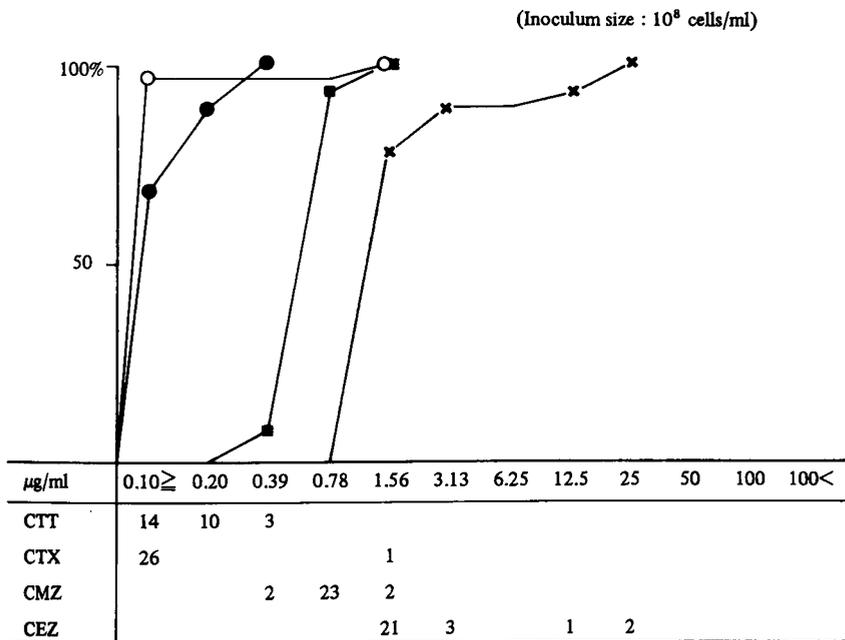
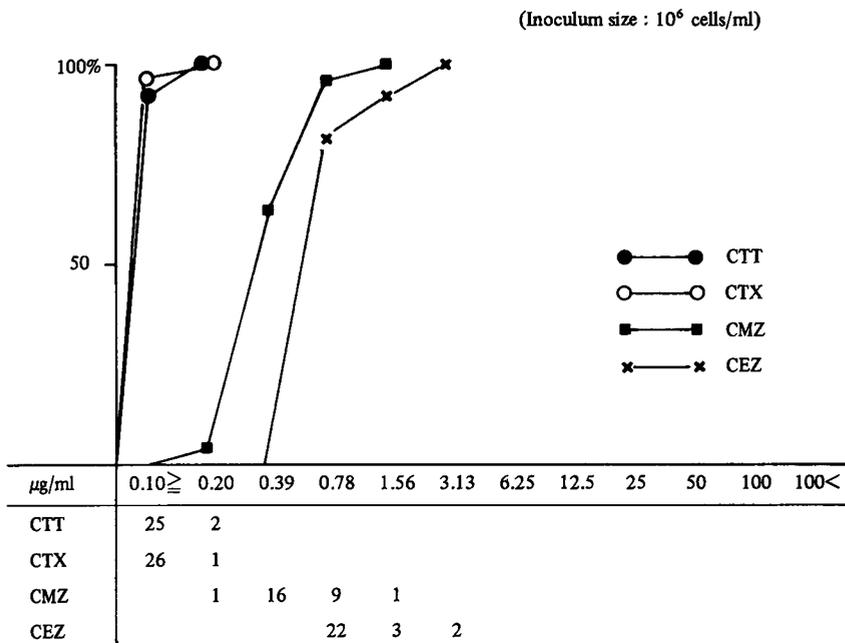


Fig. 8 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *E. coli*

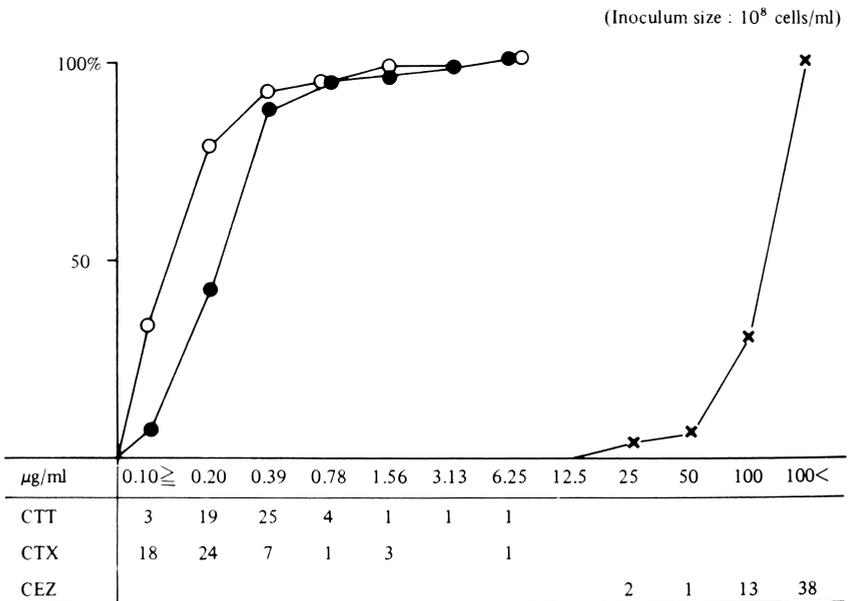
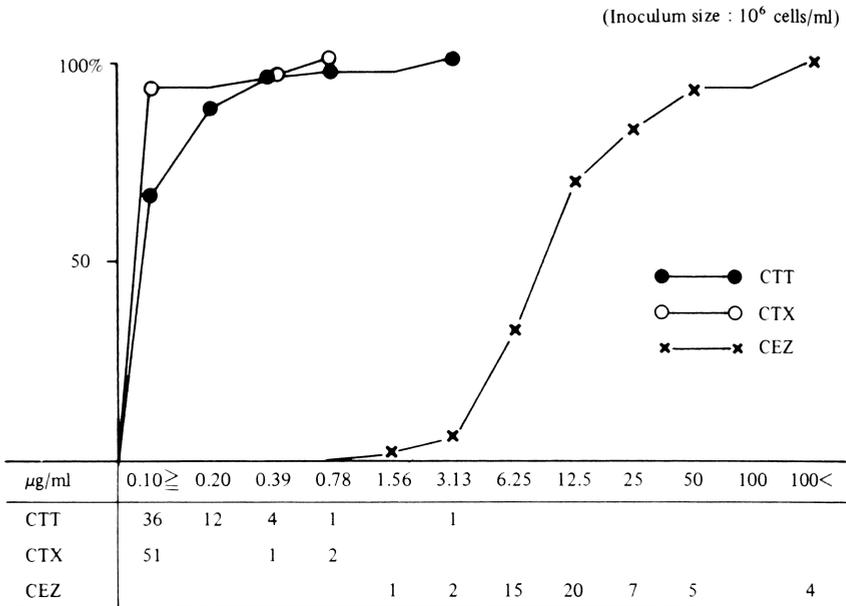


Fig. 9 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *K. aerogenes*

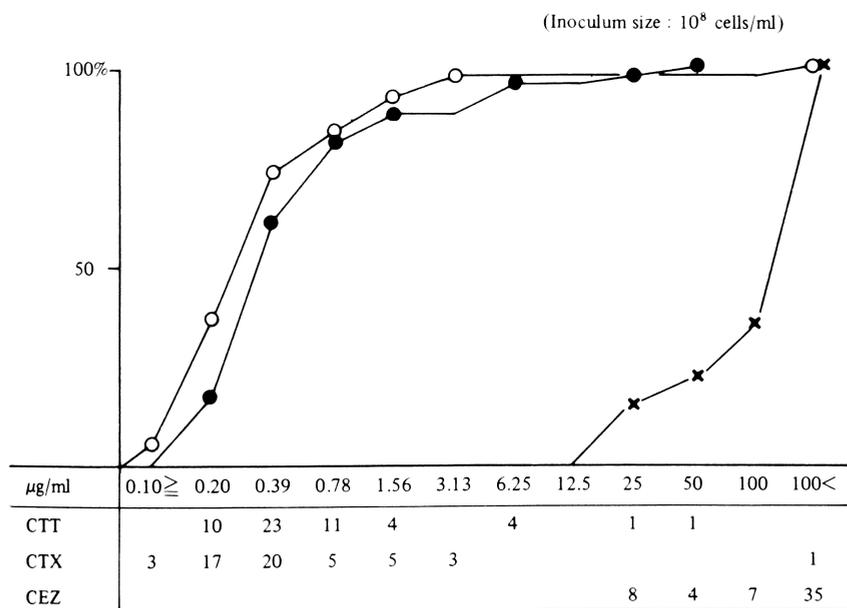
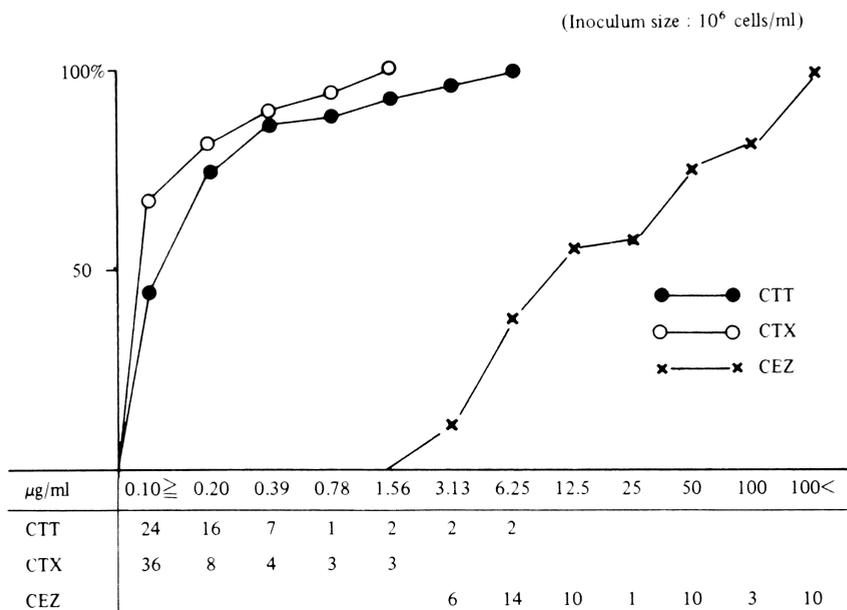


Fig. 10 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *E. aerogenes*

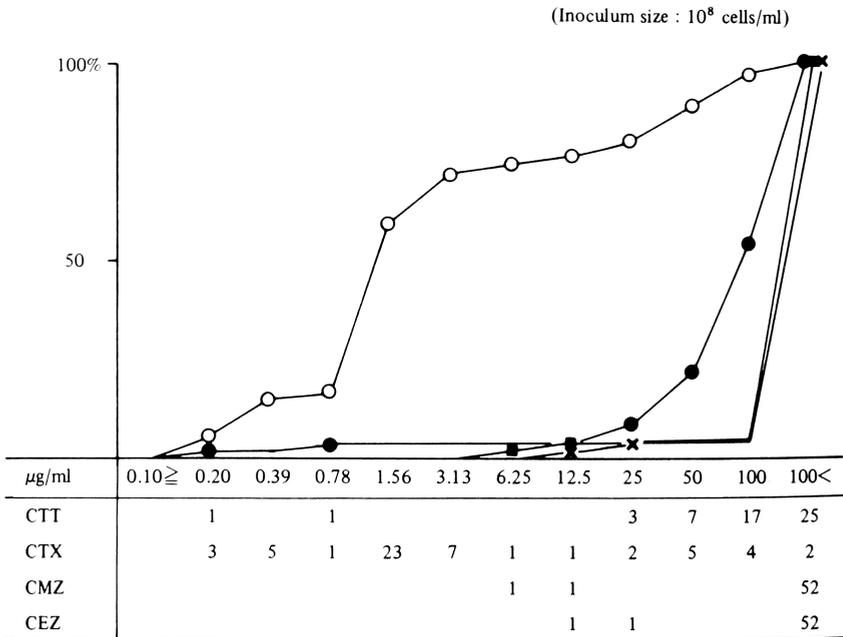
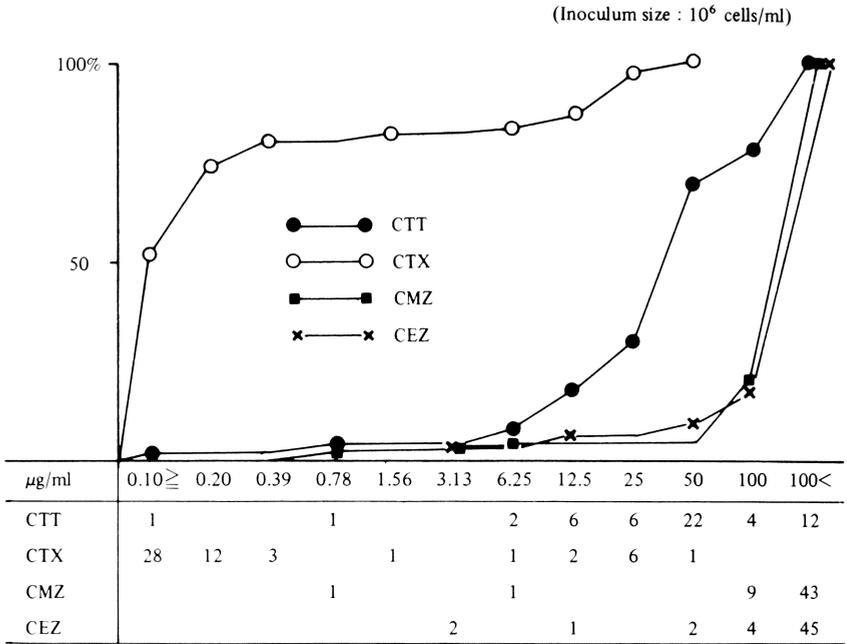


Fig. 14 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *P. mirabilis*

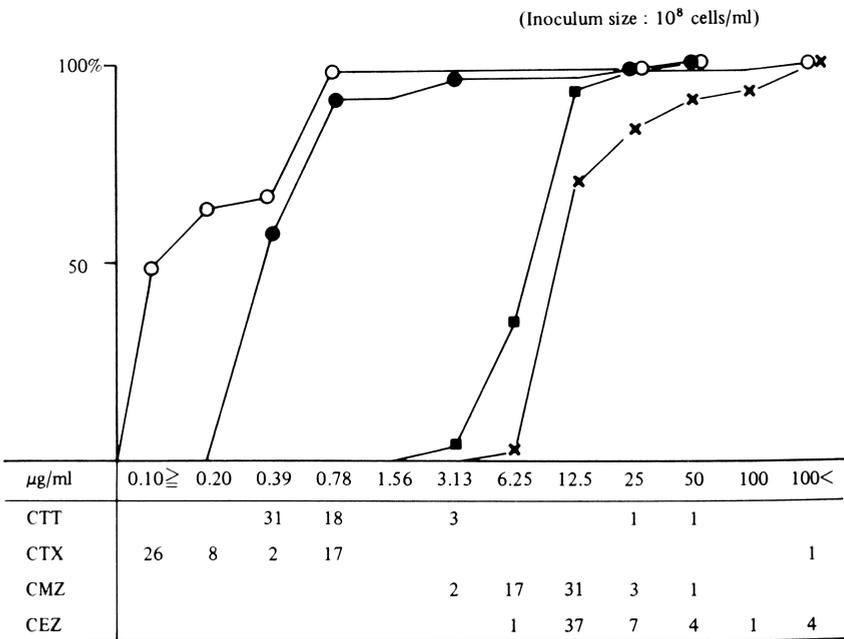
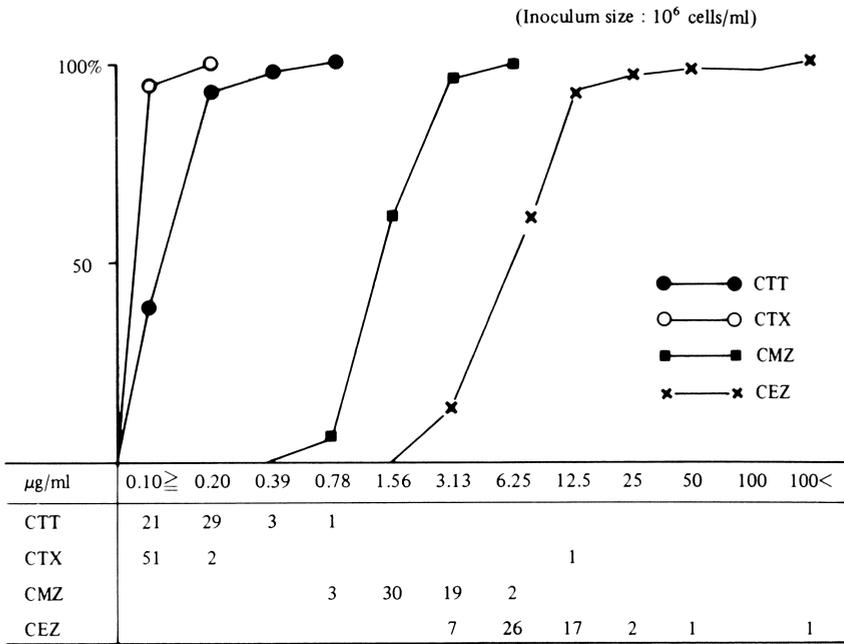


Fig. 17 MIC Distribution of CTT and other drugs against 53 strains of *M. morganii*

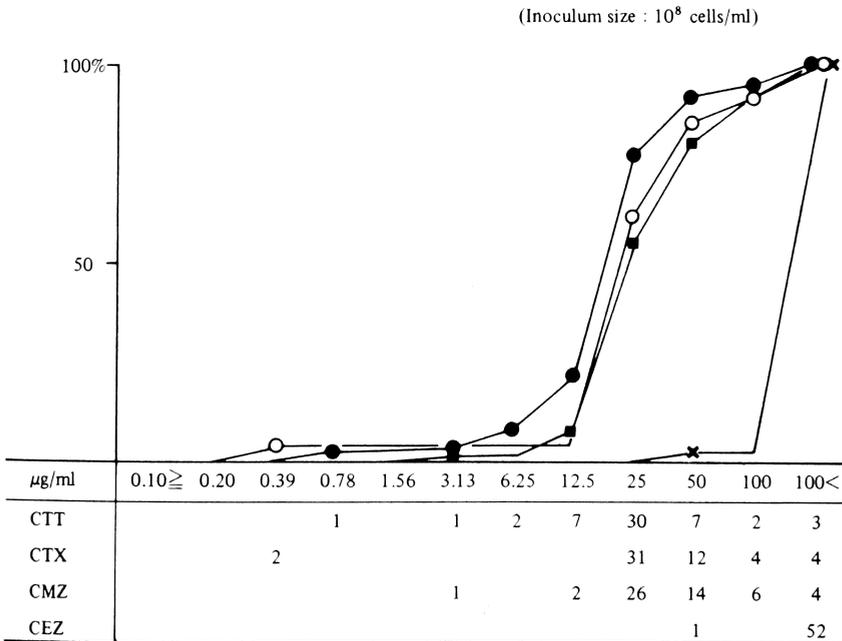
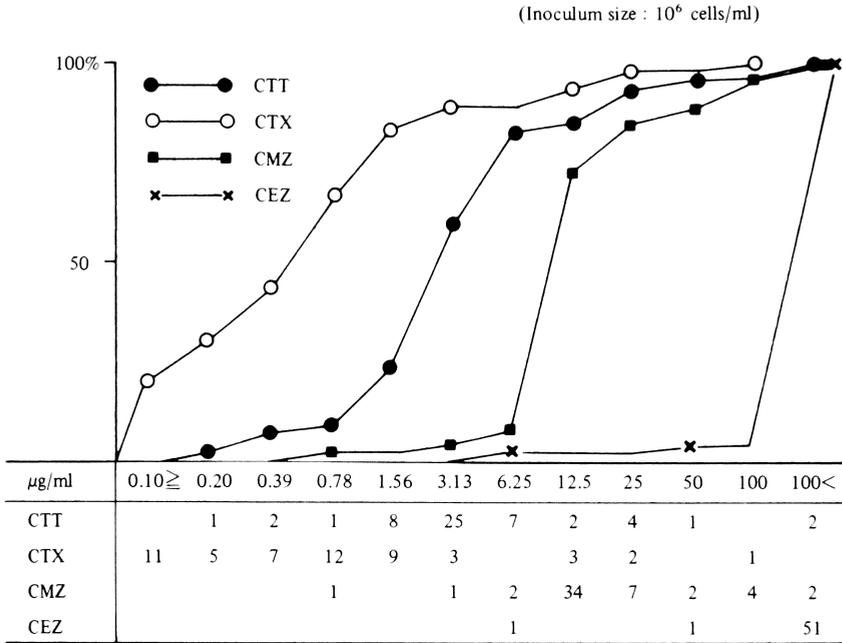


Fig. 18 MIC Distribution of CTT and other drugs against 54 strains of *H. influenzae*

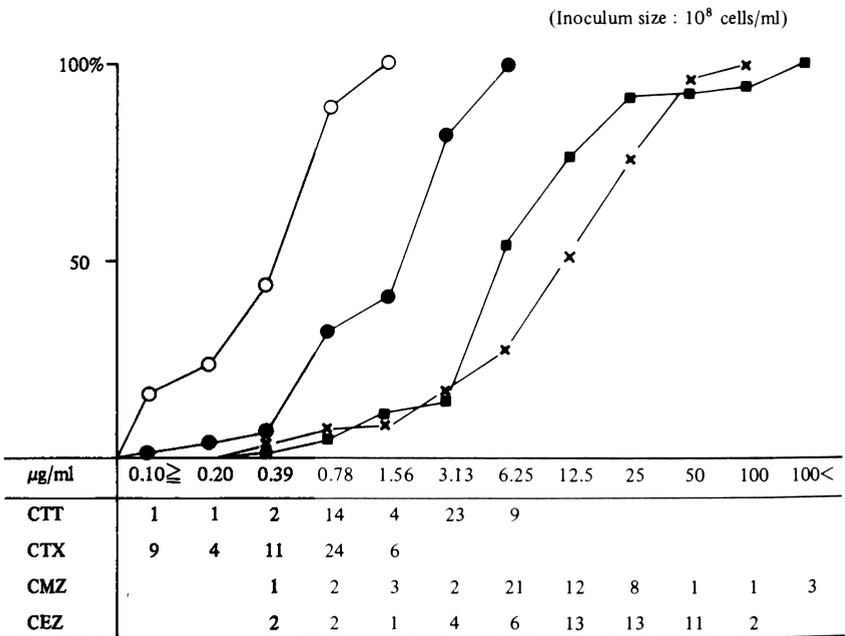
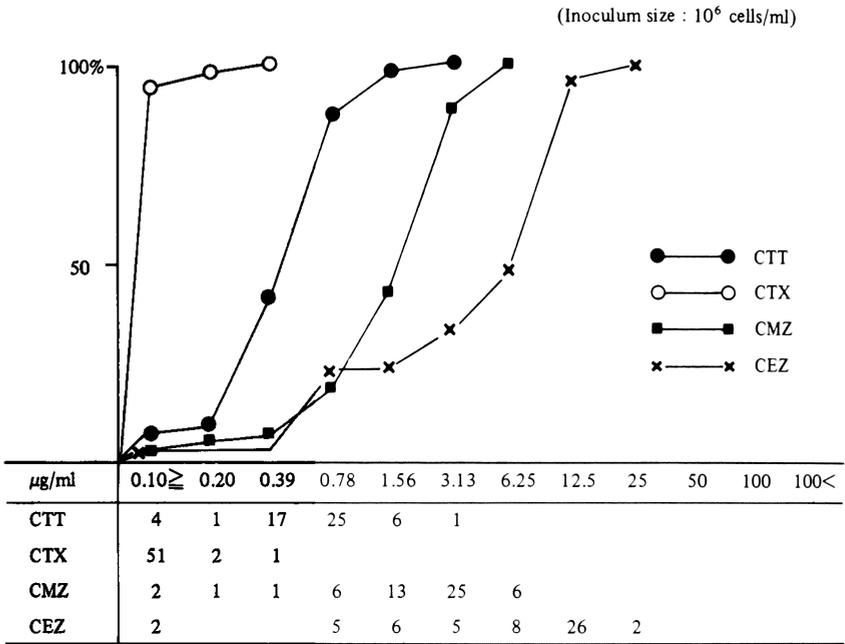
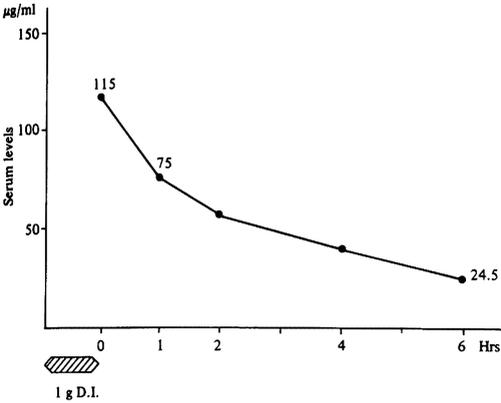


Fig. 19 Serum levels of CTT after intravenous drip infusion

Case No. 1 H.F., 67 years old, 62 kg, M
Chronic R.T.I.



では (Fig. 8), 菌数 10^8 /ml では, CTX より 1 管程ピーク値が劣ったが, 全株 $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, 菌数 10^6 /ml では全株が $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止された。*K. aerogenes* では (Fig. 9), 菌数 10^6 /ml と 10^8 /ml とともにその抗菌分布は CTX に幾分劣ったが, ほとんどの株が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, ピーク値は 10^8 /ml では $0.39\mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml では $0.10\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

E. aerogenes では (Fig. 10), CEZ や CMZ よりは幾分強い抗菌力を示したが, 10^8 /ml では半数が $100\mu\text{g/ml}$ 以上, 10^6 /ml ではピーク値が $50\mu\text{g/ml}$ で, CTX のような抗菌力はみられなかった。*E. cloacae* に対しては (Fig. 11), 4 剤ともそれほどの抗菌力はなく, CTT は菌数 10^8 /ml では 27 株中 19 株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上に, 菌数 10^6 /ml では 11 株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。*S. marcescens* では

Fig. 20 Sputum and serum levels of CTT after intravenous drip infusion

Case No. 19 S.F., 14 years old, 44 kg, F
Bronchiectasis

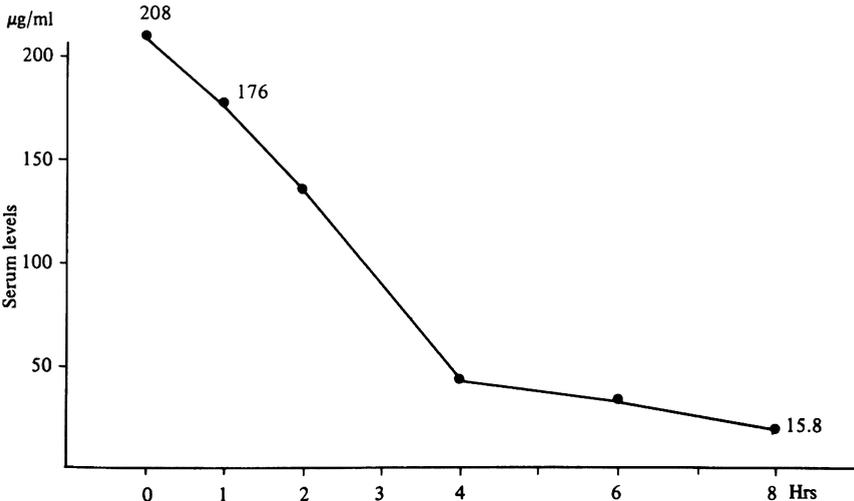
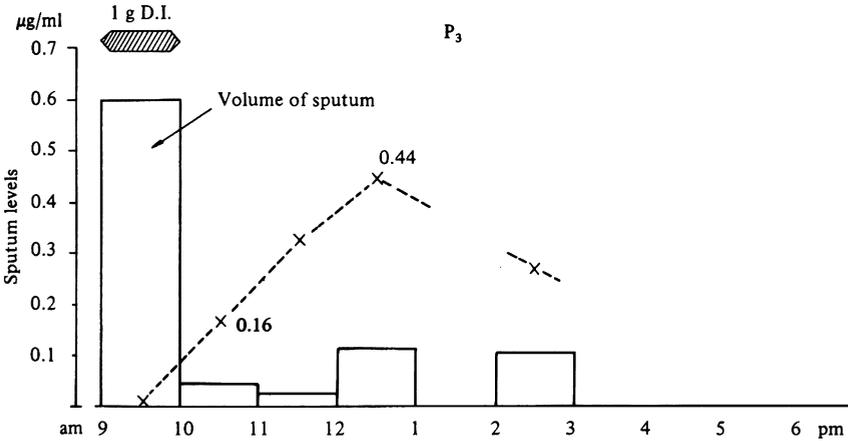
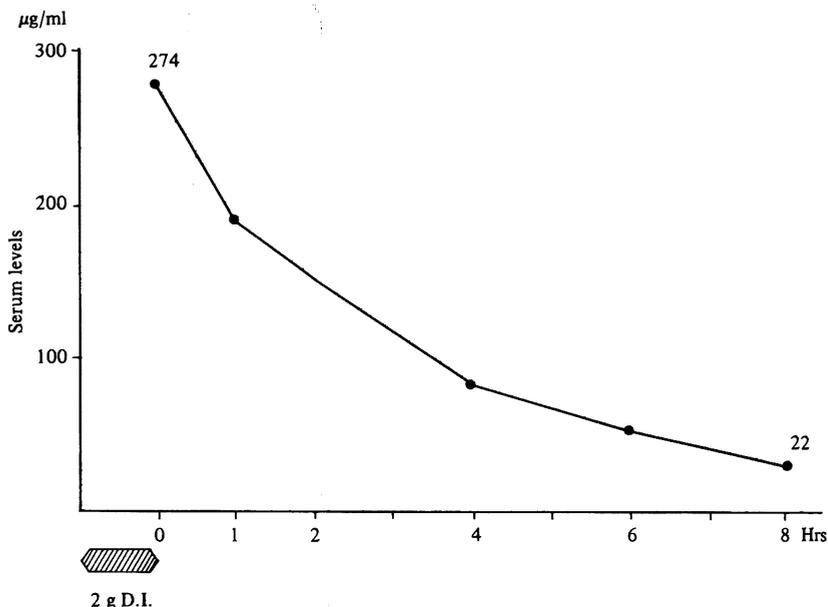


Fig. 21 Serum levels of CTT after intravenous drip infusion

Case No. 17 M.Y., 47 years old, 46 kg, M
Bronchopneumonia

(Fig. 12), CTX にやや劣り, 1/4の株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

P. vulgaris においては (Fig. 13), 本剤の抗菌力が最も優れ, 菌数 $10^8/\text{ml}$ では $3.13\sim 100\mu\text{g/ml}$, 菌数 $10^6/\text{ml}$ でも 0.10 以下 $\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ と広い分布を示した。*P. mirabilis*ではCTXにやや劣るものの (Fig. 14), 菌数 $10^8/\text{ml}$ では2株を除き $3.13\mu\text{g/ml}$, $10^6/\text{ml}$ では全株 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。これに対し *P. rettgeri*では (Fig. 15), 菌数 $10^8/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$ ともに $0.10\mu\text{g/ml}$ 以下から $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ までと幅広い分布を示した。*P. inconstans*に対する抗菌力は (Fig. 16), CTX とほぼ同様で, CMZ, CEZ よりは幾分優れていた。*M. morgani*のそれは (Fig. 17), $10^8/\text{ml}$ ではピーク値が $25\mu\text{g/ml}$ にあり, かつCTXやCMZとほぼ同様の分布パターンを示したが, 菌数 $10^6/\text{ml}$ ではそのピーク値が著しく低値となり, $3.13\mu\text{g/ml}$ にあり (CTX よりやや劣る), 菌量による抗菌力の差が著明にあらわれた。

H. influenzae に対しては (Fig. 18), 菌数 $10^8/\text{ml}$ では $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下, $10^6/\text{ml}$ では $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下で, すべての株の発育が阻止された。しかし, CTXの抗菌力には及ばなかった。

2. 血中濃度, 喀痰内移行および尿中排泄

1) ヒトにおける血中濃度

a) 材料と方法

腎機能正常の3名の呼吸器感染症患者, および1名の慢性膀胱炎患者に本剤 1.0g を点滴静注して, 血中濃度の推移を検討した。

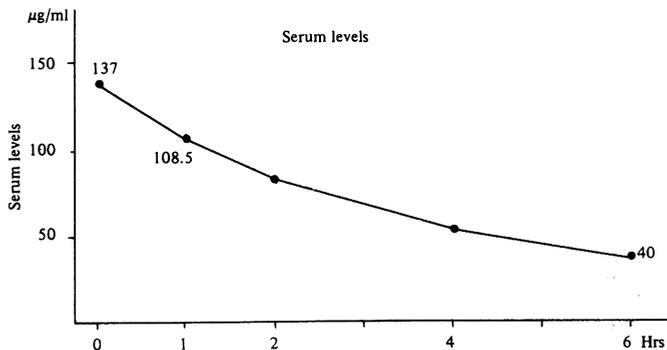
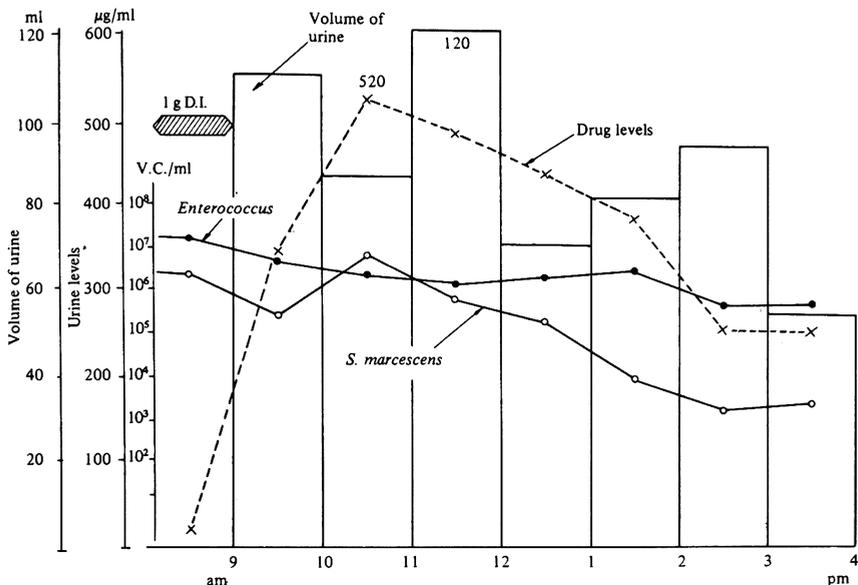
症例1 (67才, 男子, 62kg , 慢性気道感染症), および症例19 (14才, 女子, 44kg , 気管支拡張症), 症例10 (41才, 女子, 47kg , 慢性膀胱炎)の3名に本剤 1.0g を点滴静注し, 点滴終了時および終了後1, 2, 4および6時間目に採血を行い, また症例17 (47才, 男子, 46kg , 気管支肺炎)では本剤 2.0g を1時間かけて点滴静注し, 同様の方法で8時間目まで採血を行った。血中濃度の測定は薄層カップ法で実施し, 検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2を用い, 測定用培地はトリプトソイ寒天培地 (BBL)を使用した。標準曲線はプールヒト血清を用いて作製した。

b) 成績

Fig. 19, 20, 21, 22にその成績を示した。 1.0g 1時間点滴静注の場合, 症例1では (Fig. 19), 最高血中濃度は点滴終了時の $115\mu\text{g/ml}$ で, 6時間後でも $24.5\mu\text{g/ml}$ の高い濃度が測定され, 症例19 (Fig. 20)の場合にも, 最高血中濃度は点滴終了時の $208\mu\text{g/ml}$ で, 8時間後でも $15.8\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。症例10でも (Fig. 22)最高血中濃度は点滴終了時の $137\mu\text{g/ml}$ で, 6時間目には $40\mu\text{g/ml}$ を示した。これに対し本剤を 2.0g 点滴静注した場合 (症例17-Fig. 21)には, 最高血中濃度は点滴終了時の $274\mu\text{g/ml}$ で, 8時間目でも $22\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が維持された。

Fig. 22 Levels of CTT and viable count of *S. marcescens* and *Enterococcus* in urine

Case No. 10 S.T., 41 years old, 47 kg, F
Chronic cystitis (Diabetes mellitus)



2) 喀痰内移行濃度

a) 材料と方法

症例19と他の慢性気管支炎症例(34才, 男子, 45kg で本剤非治験例)に1.0g, 症例18(44才, 男子, 63kg, 慢性気管支炎)に2.0g を1時間点滴静注した場合の喀痰内への移行濃度を測定した。なお症例18では, 日を変えて喀痰性状による移行の差異も検討した。

喀痰内薬剤移行濃度の測定は, 1時間ごとの喀痰を全量採取し, 血中濃度の場合と同様に薄層カップ法で実施したが, 標準曲線は pH 7.0の0.1M リン酸緩衝液を用いて作製した。喀痰の水様化には N-acetyl-L-cysteine を使用した。

b) 成績

本剤の喀痰内移行濃度を Fig. 20, 23, 24 に示した。症例19の1.0g 点滴静注の場合 (Fig. 20) 喀痰内最高濃度は点滴終了後 2 ~ 3 時間目にあり, 0.44 µg/ml を示した。同じく1.0g 点滴静注のほかの例 (Fig. 24) では点滴終了直後に12.0 µg/ml, 3 ~ 4 時間目に一時下降したが, 5 ~ 6 時間目に再上昇して3.80 µg/ml を示し, 他の2例に比してきわめて良好な喀痰内移行を示した。症例18では2.0g を点滴静注したが (Fig. 23) 喀痰が膿性のときには2 ~ 3 時間後に0.72 µg/ml の最高濃度を示したのに, 粘液膿性の場合には0.52 µg/ml と膿性のときより低い移行を示した。

Fig. 23 Sputum levels of CTT after intravenous drip infusion Case No. 18 K.M., 44 years old, 63 kg, F, Chronic bronchitis

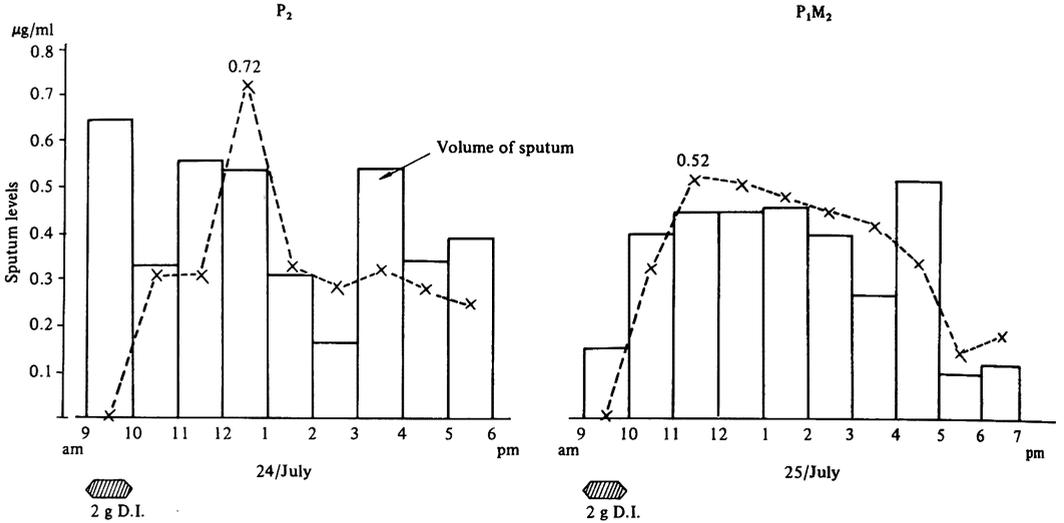
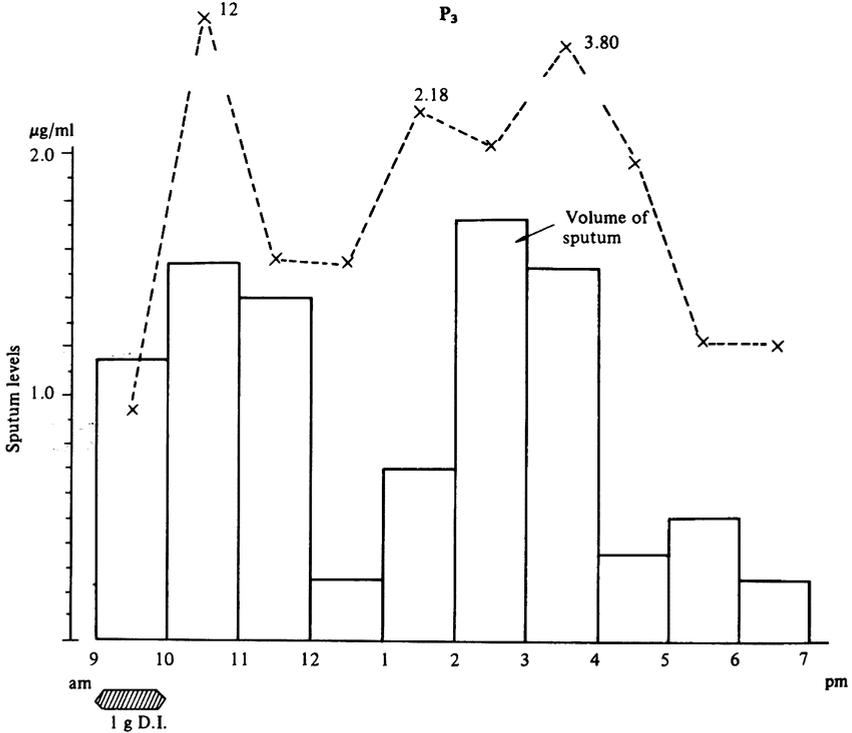


Fig. 24 Sputum levels of CTT after intravenous drip infusion H.I., 34 years old, 45 kg, M, Chronic bronchitis



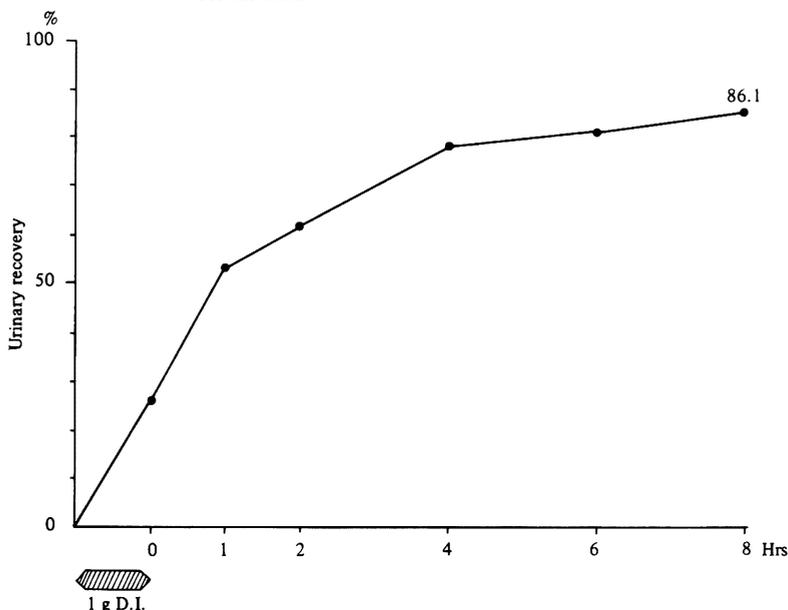
3) 尿中排泄

症例10(Fig. 22)と症例19(Fig. 25)に本剤を1.0g, 症例17(Fig. 26)に本剤を2.0g点滴静注し, 点滴中とその後1~2時間ごとに尿を採取して, その尿中濃度と細菌数を経時的に測定した。症例10の場合, 尿中濃度のピークは点滴

終了後1~2時間目にあり, 520µg/mlでその後漸減した。尿中細菌は, *Enterococcus* 10⁷/ml台が7時間後には10⁵/ml台となり, *S. marcescens*は10⁶/ml台が7時間後には10³/ml台に減少した。1.0g点滴静注した症例19では, 最高濃度は点滴終了直後から1時間までの2,410µg/

Fig. 25 Urinary excretion of CTT after intravenous drip infusion

Case No. 19 S.F., 14 years old, 44 kg, F, Bronchiectasis



Time Items	D.I.	Time (Hrs)				
		0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8
Level (μg/ml)	740	2,410	2,045	740	700	195
Urine (ml)	345	115	40	240	45	185
Recovery (mg)	255.3	277.2	81.8	177.6	31.5	36.1

mlで、その回収率は86.1%であり、2.0g点滴静注した症例17では(本例では2時間ごとに採取した)、最高濃度は点滴終了直後から2時間後までの2,600μg/mlで、回収率は36.4%であった。

臨床的研究

1. 対象症例ならびに投与方法

長崎大学第二内科および関連病院に入院した呼吸器感染症および尿路感染症の患者を対象とした。症例の内訳は、Table 3に示したごとく、肺炎6例、マイコプラズマ肺炎1例、胸膜炎+肺炎1例、肺化膿症1例、肺癌における併発肺感染1例、気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、慢性気道感染症(間質性肺炎進行例)1例、慢性膀胱炎2例、腎盂腎炎1例、尿路感染症1例、不明熱1例の計20例であった。本剤1回1.0~2.0gを1日1~2回点滴静注し、投与日数は3~18日、投与総量は5~72gであった。

2. 効果判定基準

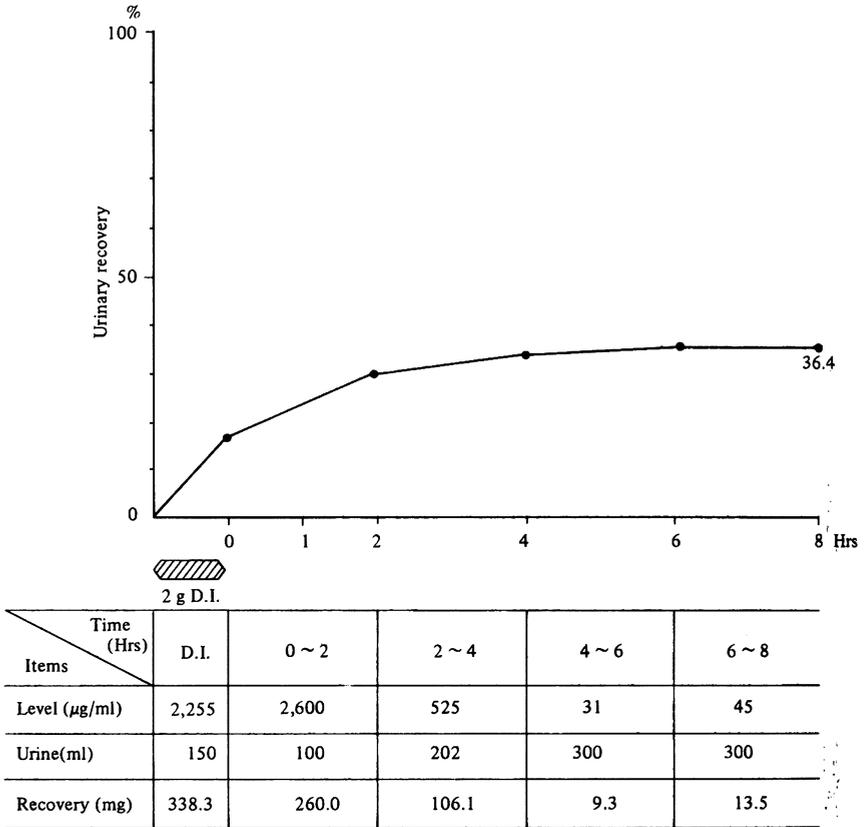
臨床効果は、本剤投与前後の白血球数、血沈値、CRP、体温などの炎症所見をまず参考にした。肺感染症では胸部レントゲン所見の経過を中心とし、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難などの呼吸器症状や、特に慢性気道感染症では、喀痰内細菌の消長を効果判定の基準とした。尿路感染症では尿中細菌の消長および沈渣所見を中心に、尿回数、排尿痛などの自覚症状を参考とした。これらの所見の推移により総合的に、著効(卍)、有効(卍)、やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定し、判定不能なものは(?)とした。

3. 副作用の検討

本剤投与前後における発疹や発熱などのアレルギー症状、胃腸症状など、自覚症状をチェックするとともに、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数およびその分類などの血液学的検査、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼなどの肝機能検査および

Fig. 26 Urinary excretion of CTT after intravenous drip infusion

Case No. 17 M.Y., 47 years old, 46 kg, M,
Bronchopneumonia



BUN やクレアチニンなどの腎機能検査を実施した。

4. 臨床成績および副作用

Table 4 に総合的な臨床成績を示した。著効 5 例，有効 6 例，やや有効 4 例，無効 2 例，判定不能 3 例で，判定可能な 17 例中有効以上は 11 例となり，その有効率は 64.7% であった。肺炎の有効率は 60.0% で，気管支拡張症の 1 例とマイコプラズマ肺炎の 1 例は無効であった。細菌学的な効果としては，*H. influenzae* の 3 株，*S. pneumoniae* の 1 株，グラム陰性桿菌の 1 株に消失がみられた。

Fig. 27~29 に本剤投与前後の血液学的，生化学的および腎機能の検査成績を示した。症例 15 において好酸球増多 (5% → 12%)，症例 12 において GOT のみの上昇 (15 → 97) がみられたが，その他に所見の異常はみられず，また自覚的にも特に副作用と思われるものは生じなかった。

5. 症 例

症例 1 (case No. 3) : 25 才，男子，臨床診断，肺膿瘍
昭和 54 年 8 月 25 日頃より，咳嗽，喀痰，発熱あり (Fig.

30)。近医を受診し胸部レ線上，左中肺野に巨大空洞を有し，右肺にも強い浸潤影を認め，某病院に入院した。肺膿瘍の診断のもとに種々の抗生物質の治療を開始し，幾分解熱傾向であったが，症状を持続し，胸部レ線上も一進一退であったため，55 年 2 月 6 日当科に転院。転院時には右肺には空洞を伴った広範な浸潤影がみられた。2 月 8 日より CTT を 2.0g 1 日 2 回点滴したところ，1 週間目より解熱し，血沈，CRP も次第に改善し，陰影も著明に減少した。特に副作用と思われるものもなく，有効と判定した。

症例 2 (case No. 10) : 41 才，女子，臨床診断，慢性膀胱炎

昭和 44 年に尿糖を指摘され，昭和 47 年口渇や体重減少が出現したため，近医に入院した (Fig. 31)。Brittle 型の糖尿病の診断のもとにインシュリン療法を行っていたが，昭和 54 年 8 月ケトアシドーシスの状態となり，当科に入院した。留置カテーテルのためか尿中に *S. marcescens* と *Enterococcus* が 10^8 /ml 以上検出され，発熱も生

Table 3 Clinical effect of CTT

No.	Name, Age, Sex, Wt.	Clinical Diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	H.F. 67, M, 62	Chronic R.T.I. (Interstitial pneumonia)	1 g × 2 (10) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	8,600 2(+) 85 ↓ ↓ ↓ 8,900 (+) 72	Not changed	(+)	(-)
2	G.U. 42, M, 62	Pneumonia with pleuritis	2 g × 2 (7) 28 g	GNB ↓ Normal flora	8,000 3(+) 57 ↓ ↓ ↓ 6,700 (±) 14	Improved	(++)	(-)
3	Y.S. 25, M, 58	Lung abscess	2 g × 2 (18) 72 g	Normal flora ↓ Normal flora	19,600 4(+) 162 ↓ ↓ ↓ 10,100 2(+) 34	Moderately improved	(++)	(-)
4	T.M. 66, F, 53	Lung cancer	2 g × 2 (8) 32 g	Normal flora ↓ Normal flora	4,400 (-) 7 ↓ ↓ ↓ 8,100 (-) 21	Not changed	(?)	(-)
5	I.M. 23, M, 72	Bronchiectasis	1 g × 2 (7) 13 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+++)	8,800 (-) 30 ↓ ↓ ↓ 14,500 (-) 12	Not changed	(+)	(-)
6	M.Y. 30, F, 43	Chronic Bronchitis	1 g × 2 (8) 16 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	9,600 5(+) 21 ↓ ↓ ↓ 6,600 (-) 7	Improved	(+++)	(-)
7	K.N. 73, M, 43	Pneumonia	2 g × 1 (7) 14 g	No sputum	5,900 (-) 10 ↓ ↓ ↓ 5,700 (-) 8	Not changed	(?)	(-)
8	T.Y. 23, M,	Pneumonia	2 g × 2 (12) 48 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	9,400 6(+) 62 ↓ ↓ ↓ 6,000 (+) 20	Remarkably improved	(+++)	(-)
9	K.S. 40, M, 51	Pneumonia	2 g × 2 (8) 32 g	No sputum	13,500 6(+) 79 ↓ ↓ ↓ 7,000 (±) 33	Remarkably improved	(+++)	(-)
10	S.T. 41, F, 47	Chronic cystitis (D.M.)	1 g × 1 (5) 5 g	<i>S. marcescens</i> (+++) <i>Enterococcus</i> (+) ↓ <i>S. marcescens</i> , a few	6,300 (-) 84 ↓ ↓ ↓ 3,300 (-) 88		(++)	(-)
11	N.K. 59, F, 54	Pyelonephritis	1 g × 1 (7) 7 g	<i>E. coli</i> (+++) <i>S. epidermidis</i> (+) ↓ <i>Enterococcus</i> (+)	6,600 (+) 70 ↓ ↓ ↓ 4,000 (-) 50		(+++)	(-)
12	T.M. 28, F, 33	U.T.I. susp.	1 g × 1 (5) 5 g	<i>α-Streptococcus</i> (+++) <i>S. epidermidis</i> (+) ↓ <i>Enterococcus</i> (+)	6,200 (+) ↓ ↓ ↓ 7,000 (-) 55		(?)	GOT 15 → 97
13	S.T. 41, F, 51	Chronic cystitis (D.M.)	1 g × 1 (5) 5 g	<i>S. marcescens</i> (+++) ↓ <i>α-Streptococcus</i> (+) <i>K. oxytoca</i> (+)	4,600 (+) 101 ↓ ↓ ↓ 4,500 (-) 97		(++)	(-)
14	K.N. 49, M, 71	F.U.O.	1 g × 2 (8) 16 g	Unknown	24,000 6(+) 70 ↓ ↓ ↓ 6,000 (-) 18		(+++)	(-)
15	H.Y. 61, F, 53	Broncho-pneumonia	2 g × 2 (14) 56 g	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ No sputum	5,100 (-) 18 ↓ ↓ ↓ 3,700 (-) 21	Slightly improved	(+)	Eosino 5% → 12%
16	M.T. 44, M, 73	Broncho-pneumonia (Pneumococcosis)	1 g × 2 (7) 14 g	<i>H. influenzae</i> · (+++) ↓ ↓ Normal flora	4,300 (±) 52 ↓ ↓ ↓ 3,300 (+) 68	Slightly improved	(+)	(-)
17	M.Y. 47, M, 46	Broncho-pneumonia	2 g × 1 (10) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	8,800 2(+) 65 ↓ ↓ ↓ 5,500 (±) 40	Improved	(++)	(-)
18	K.M. 44, M, 63	Chronic Bronchitis	2 g × 1 (3) 6 g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>H. influenzae</i> , a few	4,300 (+) 70 ↓ ↓ ↓ 4,600 (-) 21	Not changed	(++)	(-)
19	S.F. 14, F, 44	Bronchiectasis	1 g × 1 (5) 5 g	Normal flora ↓ Normal flora	10,600 (-) 12 ↓ ↓ ↓ 6,400 (-) 9	Not changed	(-)	(-)
20	M.I. 28, F, 50	Mycoplasma pneumonia	2 g × 1 (7) 14 g	Normal flora ↓ Normal flora	3,200 2(+) 35 ↓ ↓ ↓ 6,300 (+) 52	Slightly improved	(-)	(-)

じたため、CTT 1日1g1回点滴を行ったところただちに解熱し、尿中細菌数や尿中白血球数も減少した。特に副作用を認められず、総合的に有効と判定した。

考 案

CTTは、山之内製薬が開発したセファマイシン系抗生物質で、3位の側鎖にはtetrazole環を有し、7位側鎖はcarbamoylcarboxylatomethylene-1, 3-dithietan-2-ylcarboxamido基を有している。本剤は、従来のセファ

Table 4 Summary of clinical effect of CTT

	(+++)	(++)	(+)	(-)	(?)
R.T.I.					
Pneumonia	2	1	2		1
Pneumonia + Pleuritis		1			
Lung abscess		1			
Bronchiectasis			1	1	
Chronic bronchitis	1	1			
Mycoplasma pneumonia				1	
Others			1		1
U.T.I.	1	2			1
F.U.O.	1				

Efficacy rate 11/17 = 64.7%

マイシン系の抗生物質に比し、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有するといわれている。また血中濃度の持続時間が長く、従来のβ-Lactam系薬剤の中で最も持続的といわれている。

我々の検討成績では、標準菌株および各種臨床分離のグラム陽性球菌に対する抗菌力は、対照としたCTX, CMZおよびCEZよりかなり劣る成績であった。しかし一方グラム陰性桿菌に対しては、CTXよりやや劣るものの、CMZ, CEZより優れた抗菌力を示した。*Salmonella* sp., *C. diversus*, *Shigella* sp., *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* などに対しては、CTXと同様の抗菌力を示し、*C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *H. influenzae* などに対しては、CTXよりやや劣るものの、CMZ, CEZよりはるかに優れた抗菌力を示した。*H. influenzae* に対するMICは、54株すべてで 10^6 /ml接種では $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^8 /ml接種では $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下であり、臨床成績でも *H. influenzae* による気道感染症に有効であった。

ヒトに本剤を点滴静注した場合、最高血中濃度は点滴終了時にみられ、1.0gでは $115\sim 208\mu\text{g/ml}$ で6~8時間

Fig. 27 Laboratory data before and after administration of CTT

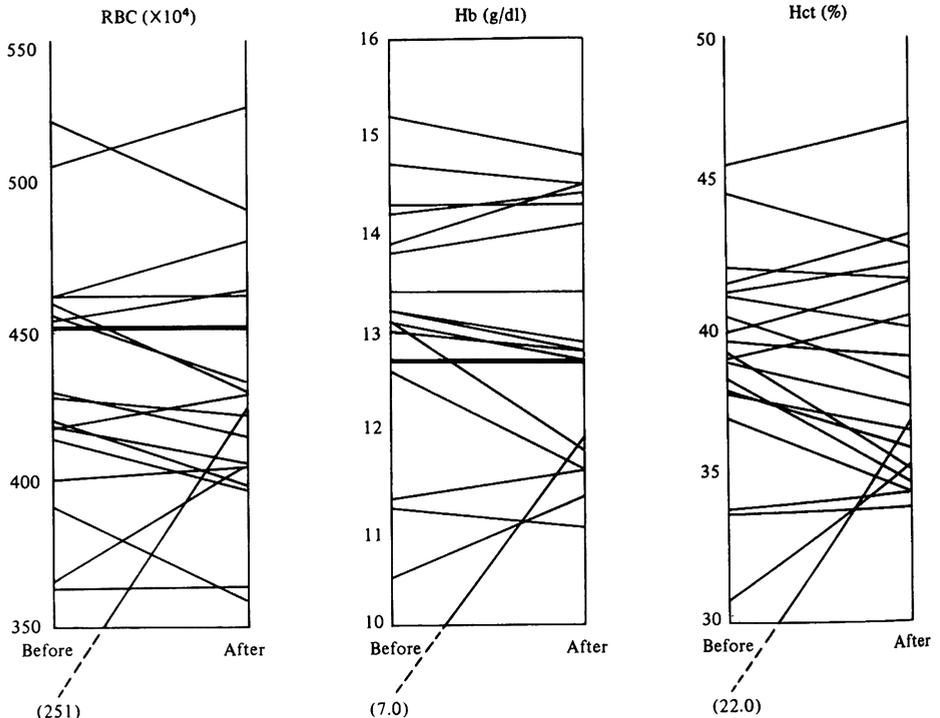


Fig. 28 Laboratory data before and after administration of CTT

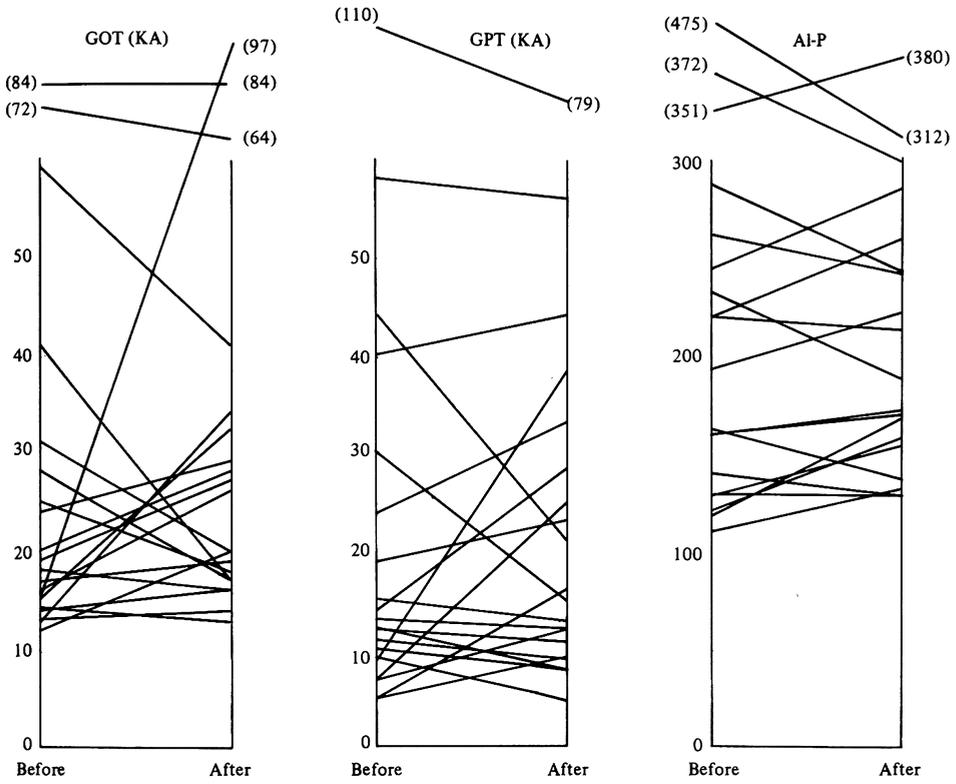


Fig. 29 Laboratory data before and after administration of CTT

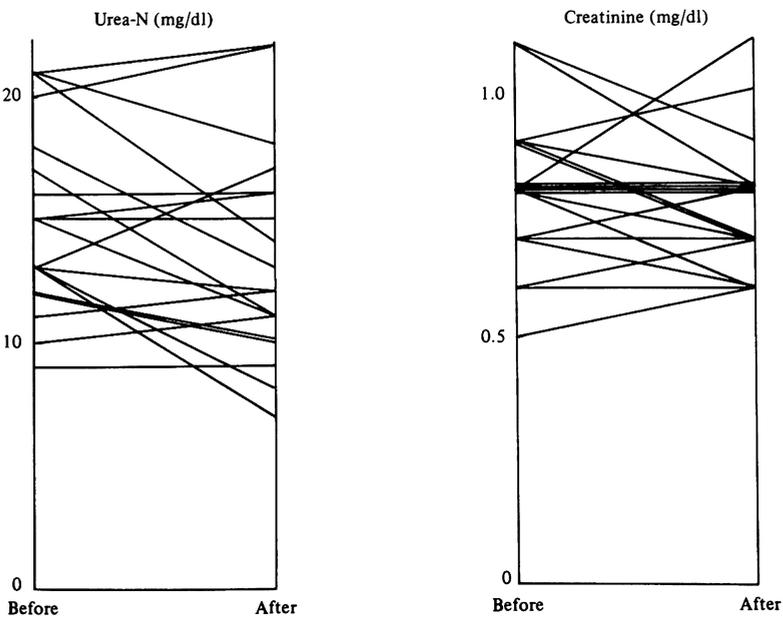


Fig. 30 Case No. 3 Y.S., 25 years old, M, Clinical diagnosis: Lung abscess

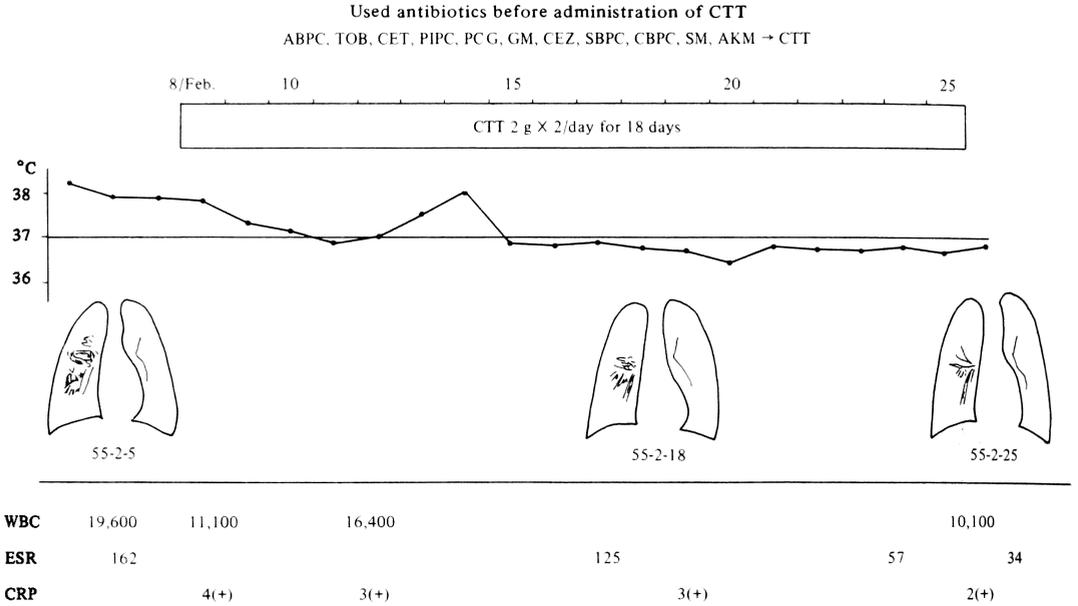
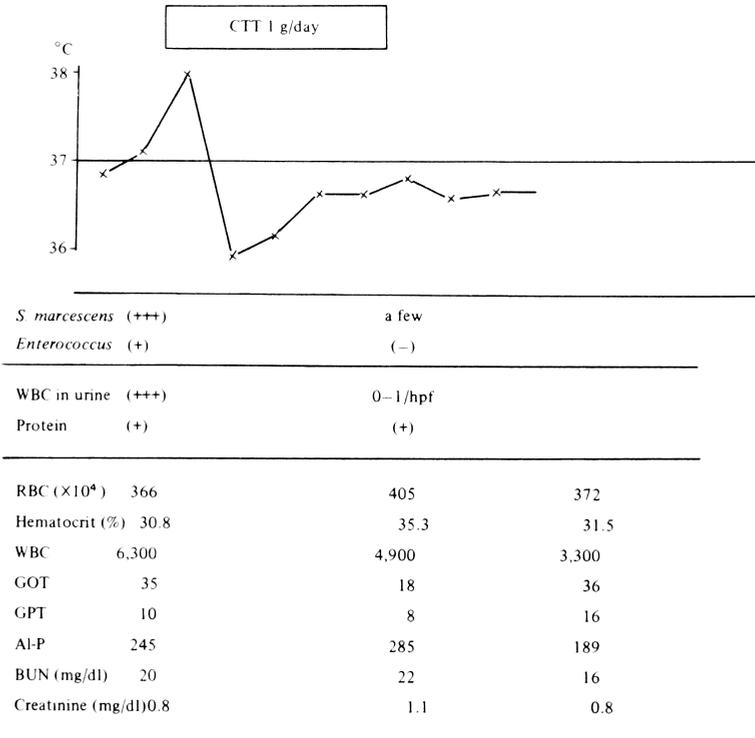


Fig. 31 Case No. 10 S.T., 41 years old, F, Clinical diagnosis : Chronic cystitis (D.M.)



後でもかなりの濃度が測定された。本剤2.0g点滴静注した場合も、最高血中濃度は点滴終了時の274 μ g/mlで、8時間目には22 μ g/mlと高い濃度が維持された。

本剤の喀痰内移行は、1.0g点滴静注の場合、最高濃度は点滴終了後2～3時間目にみられ0.44 μ g/mlであった。また同一症例において膿性痰と粘液膿性痰の場合を比較したが、膿性の場合が0.72 μ g/ml、粘液膿性の場合が0.52 μ g/mlと膿性の場合が良好な移行を示した。また症状の強かった慢性気管支炎例に1.0gを点滴静注した場合は、点滴終了直後に12.0 μ g/ml、3～4時間目に一時下降したが、5～6時間目に再上昇して3.80 μ g/mlと良好な移行を示した。

本剤の尿中排泄については、本剤を1.0gと2.0g点滴静注した場合、その8時間目までの回収率はそれぞれ86.1%、36.4%であったが今後症例を増して検討したい。尿中最高濃度は点滴終了時から2時間目までにみられた。また他の症例において尿中濃度と尿中細菌を経時的に測定したが、尿中濃度のピークは点滴終了後1～2時間目にあり、その値は520 μ g/mlでその後漸減した。尿中細菌は、*Enterococcus* 10⁷/ml台が7時間後には10⁵/ml台となり、*S. marcescens*は10⁶/ml台が7時間後には10³/ml台に減少した。

15例の呼吸器感染症、4例の尿路感染症、1例の不明熱患者に本剤を1回1.0～2.0g、1日1～2回点滴静注した場合の臨床効果は、著効5例、有効6例、やや有効4例、無効2例、判定不能3例で判定可能な17例中有効以上11例で、有効率は64.7%であった。また細菌学的に

は、菌が検出され同定が可能であった11例中5例(*H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae* 1株、グラム陰性桿菌1株)45.5%で菌が消失し、その他の全例に菌数の減少ないしは交代が認められた。

本剤投与前後の副作用としては好酸球増多を示した1例(5%→12%)とGOT上昇(15→97)が認められた1例の計2例が問題となったが、後者の場合投与中止により正常に復した。

おわりに

以上の成績よりCTTは血中持続時間が長く、CEZや同じセファマイシン系のCMZよりグラム陰性桿菌に対しては優れた抗菌力を示し、呼吸器感染症、尿路感染症などの治療に優れた効果が期待されるものと思われた。またセファマイシン系薬剤は β -lactamaseに安定で、嫌気性菌にも抗菌力を示すことから今後の利用価値も高いものと推測された。

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) 斎藤 厚、那須 勝、中富昌夫、原 耕平、他(2施設)：Cefoxitinに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 26(S-1)：373～381、1978
- 3) 中富昌夫、那須 勝、斎藤 厚、原 耕平、他(2施設)：セファマイシン系抗生剤CS-1170に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26(S-5)：350～367、1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

MASAO NAGASAWA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA, KEIKO CHO,
NAOMI ITO, YOSHITERU SHIGENO, KEIZO YAMAGUCHI, KINICHI IZUMIKAWA,
MASAKI HIROTA, MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
CHIKAKO MOCHIDA, AI HAYASHI, SACHIKO KITAZIMA, KAZUYUKI SUGAWARA,
KATSUHIKO SAWATARI and TOSHIAKI USUI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Laboratory and clinical studies on cefotetan (CTT, YM09330), a novel cephamycin derivative developed by Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan were carried out with following results.

In vitro antibacterial activities of cefotetan were compared with those of other β -lactam antibiotics; cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ) and cefotaxime (CTX).

The strains examined in this study were 22 standard strains and 750 routine clinical isolates. Being compared with CEZ, CMZ and CTX, cefotetan was less active against gram positive *cocci* and was more active than CMZ and CEZ, but was equally or somewhat less active than CTX against gram negative *bacilli*.

The peak serum concentration was obtained at the end of drip infusion and the values were 115.~208 $\mu\text{g/ml}$ and 274 $\mu\text{g/ml}$, when given with the dose of 1 g and 2 g respectively. The serum concentration still remained high at 6~8 hours after drip infusion of cefotetan.

The peak sputum concentration were 0.44 $\mu\text{g/ml}$ and 0.72 $\mu\text{g/ml}$ when given with the dose of 1 g and 2 g of cefotetan respectively and the sputum level was higher in purulent sputum than that of mucopurulent sputum.

The urinary excretion rates were 86.1% and 36.4% after the injection of 1 g and 2 g of cefotetan respectively.

Cefotetan was given to 15 cases of respiratory tract infection, 4 cases of urinary tract infection and one case of fever of unknown origin and efficacy rate was 64.7%.

Each one case showed side effect of eosinophilia and elevation of GOT respectively.