

Cefotetan (YM09330) に関する基礎的・臨床的研究 ——呼吸器感染症を中心に——

松本慶蔵・野口行雄・田口幹雄・吉田俊昭・山本直志
力富直人・宍戸春美・永武 毅・宇塚良夫・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

要 旨

セファマイシン系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) の呼吸器由来の教室保存菌株に対する MIC (寒天平板希釈法) の分布はインフルエンザ菌で $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, 肺炎球菌で $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 肺炎桿菌で $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, 大腸菌では $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の感受性株と $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が認められた。

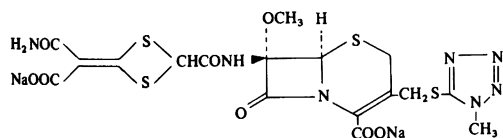
本剤の血中濃度の半減期は長く、6 症例延べ 7 回の測定値の平均は約 3 時間であった。慢性気管支炎 4 症例で本剤の喀痰中移行濃度を測定したが、移行率は $0.74 \sim 12\%$ であった。 12% の移行率を示した症例は肺癌の合併例であった。乳び尿症症例の乳び血尿治療前後における本剤の尿中排泄量を測定した。乳び尿中への本剤の排泄が多い傾向にあった。

呼吸器感染症 12 例、胆道感染症 2 例、尿路感染症 1 例、その他の感染症 2 例の計 17 症例に本剤 1 回 $0.5 \sim 2 \text{ g}$, 1 日 1 ～ 2 回の静注または点滴静注投与を行った。著効 3 例、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績を得、副作用はなかった。有効率は 82% であった。呼吸器感染症では、本剤 1 日 2 g を 2 回に分割しての点滴静注治療を行えば高い有効率が期待できる。

緒 言

セファマイシン系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) は本邦で新しく開発され、私どもがすでに研究を行った CFX¹⁾ や CMZ²⁾ と同様、Cephalosporin 核の 7 α 位に methoxy 基を有し、 β -lactamase に対して抵抗性が強いことに特徴がある抗生物質である。本剤は Fig. 1 の構造式を有し、血中濃度の保持、すなわち血中半減期が長いことにもう一つの特徴がある。

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



私どもは本剤について基礎的研究として病原性の明確な呼吸器由来のインフルエンザ菌、肺炎球菌、肺炎桿菌、大腸菌に対する抗菌力、および呼吸器疾患患者 4 症例の血清中濃度と喀痰中移行濃度、乳び尿症患者 1 例の血清中濃度と尿中濃度を測定し、臨床的研究として 12 症例の呼吸器感染症を含む 17 症例に本剤を投与して臨床効果を評価し、あわせて本剤の呼吸器感染症治療における役割について検討を行った。

基礎的研究

1. 方 法

1) 抗菌力測定

呼吸器疾患患者の喀痰から喀痰細菌定量培養法³⁾で $\geq 10^7/\text{ml}$ に分離され、病原性の明確なインフルエンザ菌 24 株、肺炎球菌 33 株、肺炎桿菌 26 株、大腸菌 9 株について、日本化学療法学会標準法に準じ、最小発育阻止濃度を測定した。増菌培地はインフルエンザ菌⁴⁾については 5% 消化血液加 brain heart infusion broth (BBL), 肺炎球菌については 5% 馬血液加 heart infusion broth (BBL), 肺炎桿菌と大腸菌については heart infusion broth (BBL) を用い、それぞれの agar による寒天希釈法により、 $10^6/\text{ml}$ の菌液の 1 白金耳接種にて測定を行った。なお、比較のため本剤の他に、CMZ, CEZ, CPZ, CTM, LMOX, ABPC, PIPC, JM の MIC も測定した。

2) 血清・喀痰・尿中濃度測定

慢性気管支炎の 4 症例 (Table 3, 症例 5, 6, 9, 10) に本剤 $0.5 \sim 1.0 \text{ g}$ を 1 ～ 2 時間で点滴静注し、経時的に採血して血清中濃度を測定した。4 症例とも本剤投与期間中の喀痰を各個毎に喀痰処理器 (栄研器材) に採取し、 $20\% \text{N}$ -アセチルシステインを $1/5$ 量加えてホモジナイズ

Fig. 2 MICs of CTT and other antibiotics against respiratory pathogenic *H. influenzae* (24 strains, Inoculum size: 10⁶/ml)

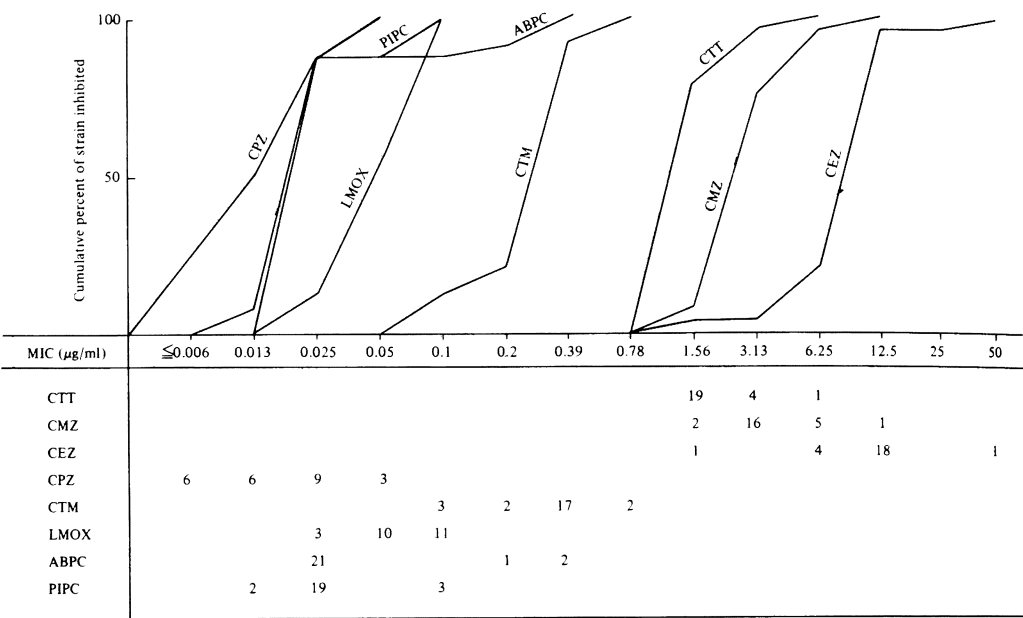
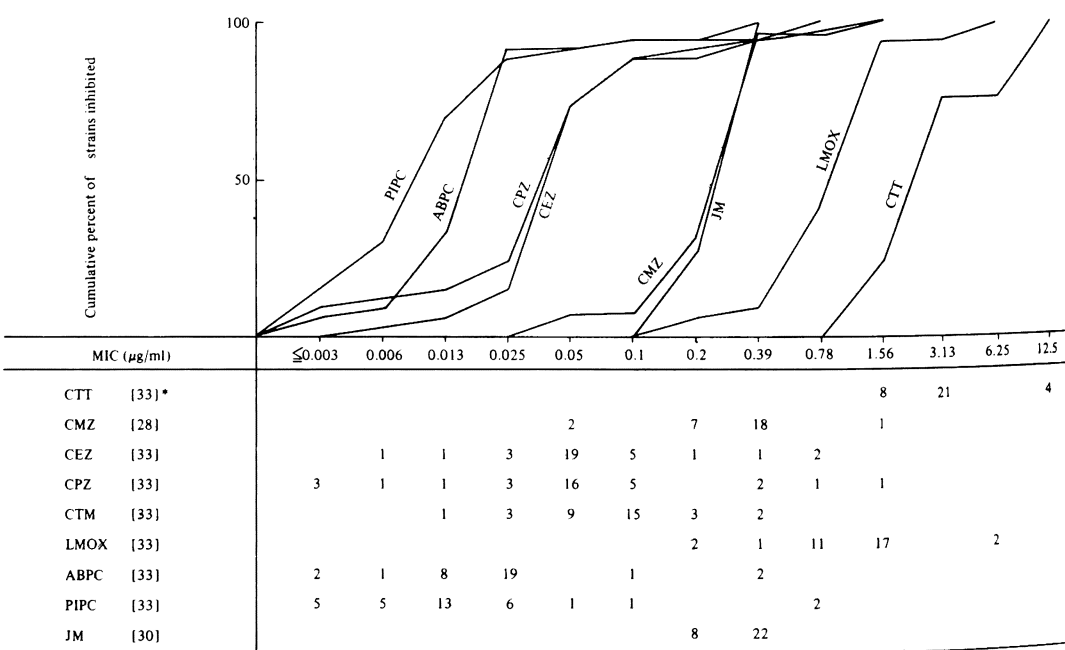


Fig. 3 MICs of CTT and other antibiotics against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* (Inoculum size: 10⁶/ml)



*: No. of strains

して喀痰中濃度を測定した。また、慢性気管支炎の1症例(Table 3, 症例7)に本剤1 gを5分間で静注し、経時的に採血し血清中濃度を測定した。

乳び尿症の1症例(61才, 男, 体重52kg)に本剤0.5gを静注し、血清中濃度と尿中濃度を乳び血尿の治癒前後で測定した。以上の濃度測定は感受性測定培地(栄研)を培地とし、*E. coli* NIHJ株を検定菌とするカップ法で行った。検量線はpH7.0, 1/10Mリン酸緩衝液の希釈系列を用

いて作製し、各濃度は最小二乗法で求めた回帰方程式から計算によって求めた。

2. 成績

1) 呼吸器病原菌に対する感受性成績

Fig. 2にインフルエンザ菌, Fig. 3に肺炎球菌, Table 1に肺炎桿菌, Table 2に大腸菌のMICの成績を示した。

インフルエンザ菌に対して本剤は1.56μg/mlにMIC

Table 1 MICs of CTT and CMZ against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*
(26 strains, Inoculum size: 10⁶/ml)

MIC (μg/ml)	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CTT		24	1	1						
CMZ			4	13	8	1				

Table 2 MICs of CTT and CMZ against respiratory pathogenic *E. coli*
(9 strains, Inoculum size: 10⁶/ml)

MIC (μg/ml)	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CTT	3	1	2	1				1		1
CMZ			2	4				1	1	1

Fig. 4 Serum and sputum levels of CTT, Case 5: T.T., Male, 68 y.o., 51 kg, Chronic bronchitis
CTT 0.5 g D.I. over 1 hr

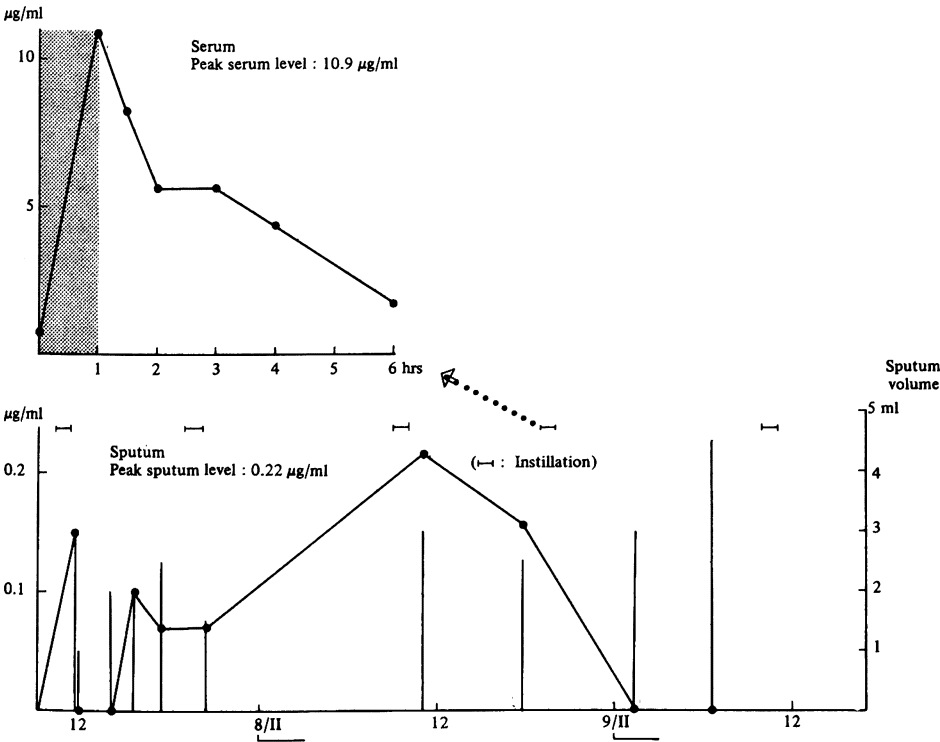


Fig. 5 Serum and sputum levels of CTT, Case 6: H.O., Female, 68 y.o., 56 kg, Chronic bronchitis (Bronchial asthma)
CTT 1 g D.I. over 2 hrs

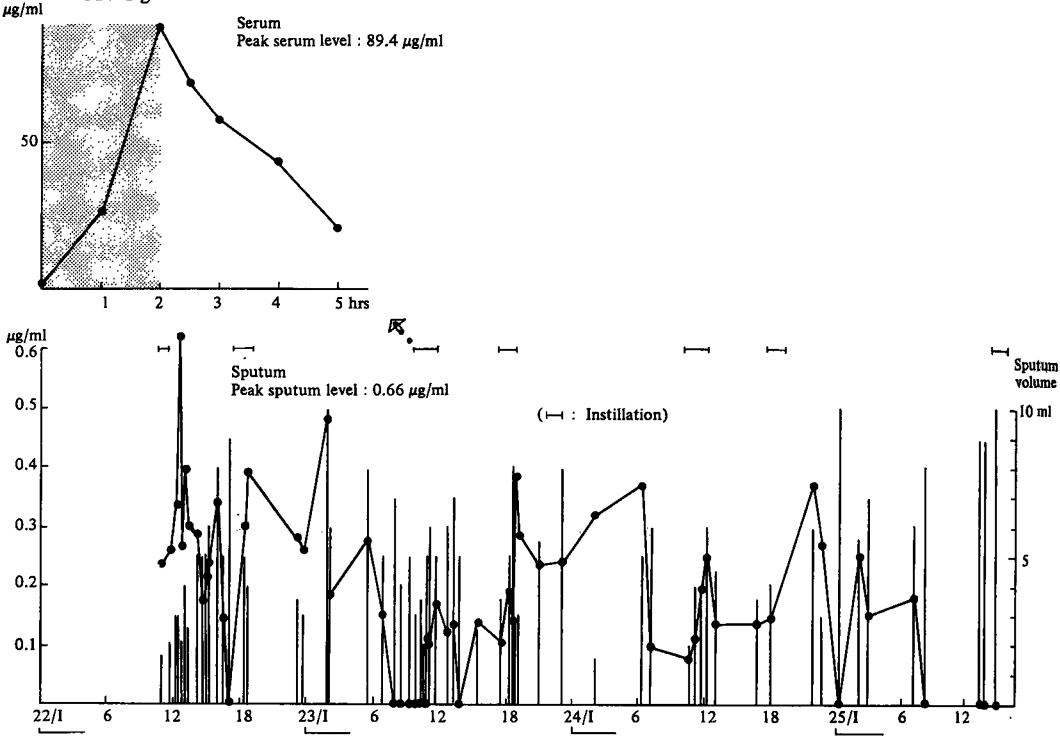


Fig. 6 Serum and sputum levels of CTT, Case 9: S.T., Female, 86 y.o., 29 kg, Chronic bronchitis (Lung cancer)
CTT 0.5 g D.I. over 1 hr

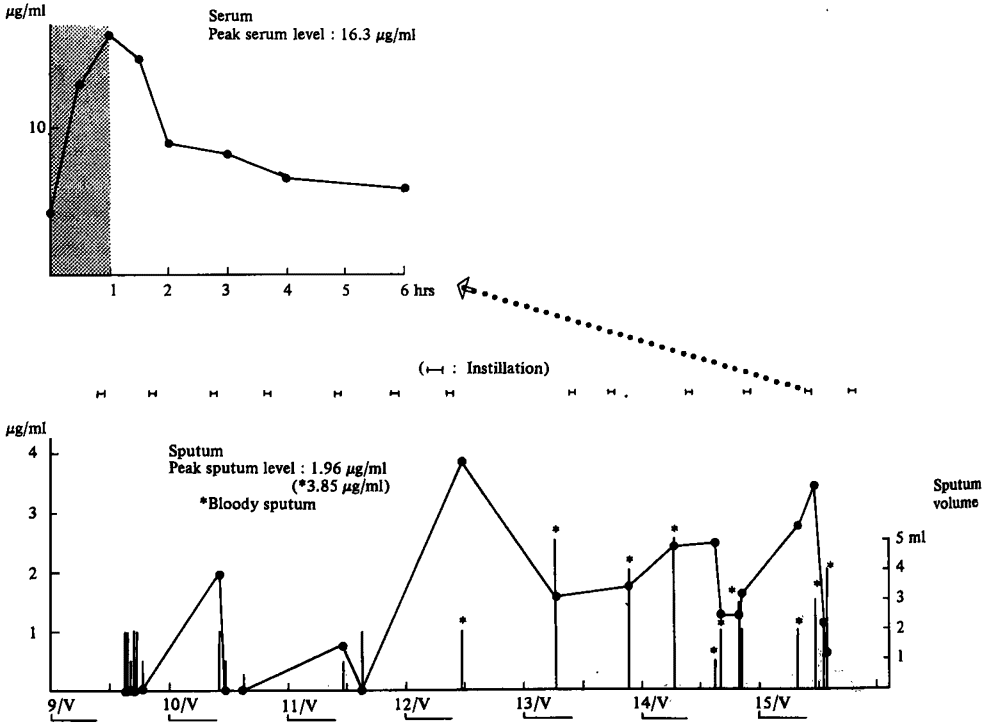


Fig. 7 Serum and sputum levels of CTT, Case 10 : H.M., Male, 66 y.o., 43 kg, Chronic bronchitis (Lung cancer, Bronchial asthma)
CTT 0.5 g D.I. over 1 hr

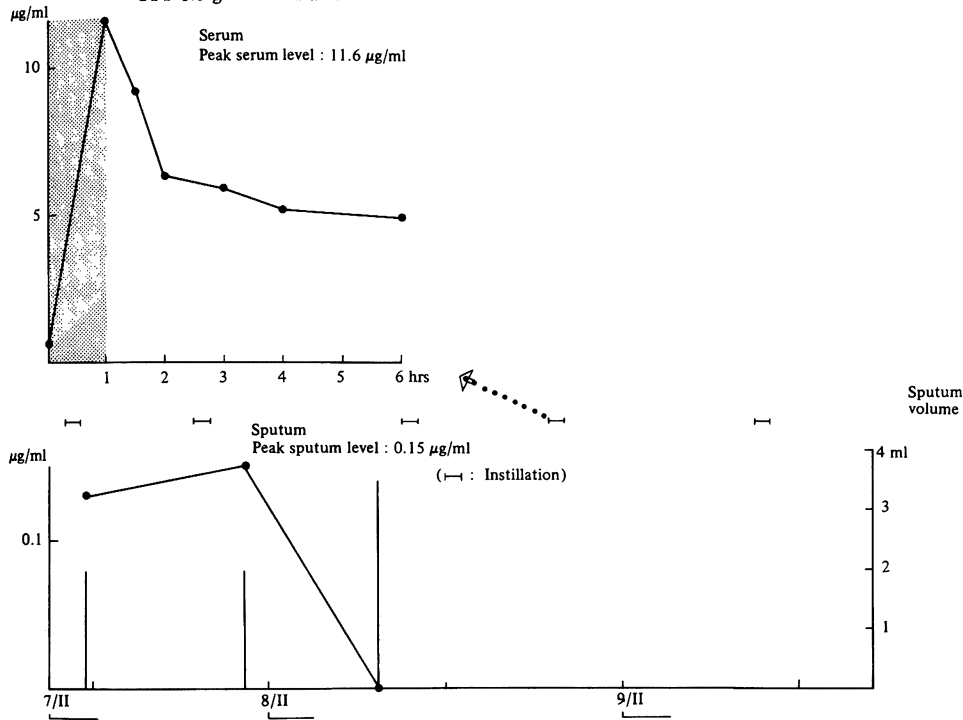
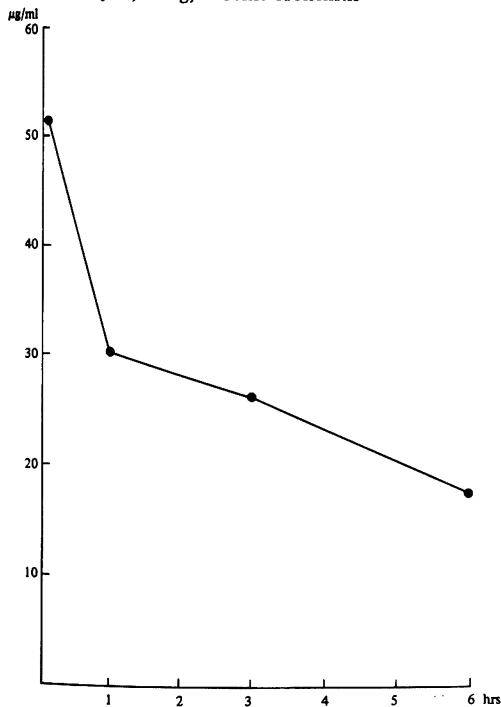


Fig. 8 Serum levels of CTT (1 g I.V.), Case 7: F.Y., Male, 70 y.o., 41 kg, Chronic bronchitis



のピークがあり、この成績はCMZより1管優れた成績であったが、ABPC, PIPC, CPZ, CTM, LMOXの感受性成績と比較すると、抗菌力は弱かった。

肺炎球菌に対して本剤は $3.13\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがあり、この成績はCMZの抗菌力よりも低く、比較した他の抗生物質 (CMZ, CEZ, CPZ, CTM, LMOX, ABPC, PIPC, JM) よりも抗菌力が弱かった。

肺炎桿菌に対して本剤は $0.39\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがあり、この成績はCMZのMICのピーク値 $1.56\mu\text{g/ml}$ よりも優れていた。

大腸菌に対して本剤は $0.2\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ にMICのピークがあり、2株に耐性がみられた。この成績はCMZのMICのピーク値 $1.56\mu\text{g/ml}$ よりも優れていた。CMZには3株に耐性がみられた。

2) 血清・喀痰・尿中濃度成績

Fig. 4, 5, 6, 7に本剤点滴後の血清中濃度と喀痰中濃度を各症例毎に示した。図中の点線の矢印は血清中濃度測定時を示しているが、いずれの測定も初回投与時ではなかった。点滴静注開始前に本剤が血清中に残存しており、このことは本剤の半減期の長さを示すものと思われた。横河ヒューレット・パッカード社 Model 97の計算機のcurve fittingのプログラムを用いて、投与終了後の血清

中濃度を適合するexponential curveを求めて半減期を計算するとそれぞれ2時間5分, 1時間31分, 3時間26分, 4時間26分となった。ピーク喀痰中濃度/ピーク血清中濃度 $\times 100$ で示す本剤の喀痰中移行率はそれぞれ2.0%, 0.74%, 12%, 1.3%であった。喀痰中移行率の高いFig. 6に示す症例9は血痰の喀出があり, 非血性痰での移行率も高く, この移行率の高さは基礎疾患の肺癌に起因すると考えられる。

Fig. 8に本剤1 g 静注時の血清中濃度を図示した。半減期は4時間25分であった。

Fig. 9に乳び尿症例の血清中濃度と尿中排泄量を図示した。尿中蛋白量と尿中排泄量との間の関連性については漸減する血清中濃度とも関連するので判定は困難であるが, 尿中蛋白量が多い時に尿中排泄量が多い傾向にあった。血清中濃度の半減期は各2時間5分, 2時間56分であった。

以上, 本剤の静注あるいは点滴静注時の血清中濃度の半減期は症例によるばらつきがあるが91分~266分, 平均179分であった。

また, 本剤0.5g 静注時と1 g 静注時の血清中濃度 dose response が認められた。

臨床的研究

1. 方法

Table 3に示す17症例に本剤を投与し, その臨床効果と副作用の判定を行った。

投与対象例は急性肺炎1例, 肺化膿症1例, 慢性気管支細気管支炎1例, 慢性気管支炎7例, 気管支拡張症2例, 急性胆嚢炎2例, 菌血症を疑われた1例, 急性膀胱炎1例, 皮下膿瘍1例で, 男9例:女8例であった。いずれも感染症状の明確なものである。年齢は22~86才で, 平均63.8才で高齢者が多かった。投与方法は症例の重症度により本剤0.5~1.0~2.0gを1日1~2回, 静注または点滴静注で行った。効果判定は主治医判定を原則としたが, 効果判定基準⁹⁾は従来より私どもが用いているものに準拠した。本剤投与前, 投与中, 投与後の血液・生化学・血清学的検査, 胸部レントゲン検査等を行い, また自覚的・他覚的所見を観察し, 臨床効果と副作用の検討を行った。分離された起炎菌の最小発育阻止濃度の測定も前述の方法で行った。

2. 臨床成績

Table 3に各症例の起炎菌(MIC), 投与量および投与

Fig. 9 Serum levels and urine excretions of CTT (500 mg I.V.)

K.N., Male, 61 y.o., 52 kg, Chyluria due to filariasis

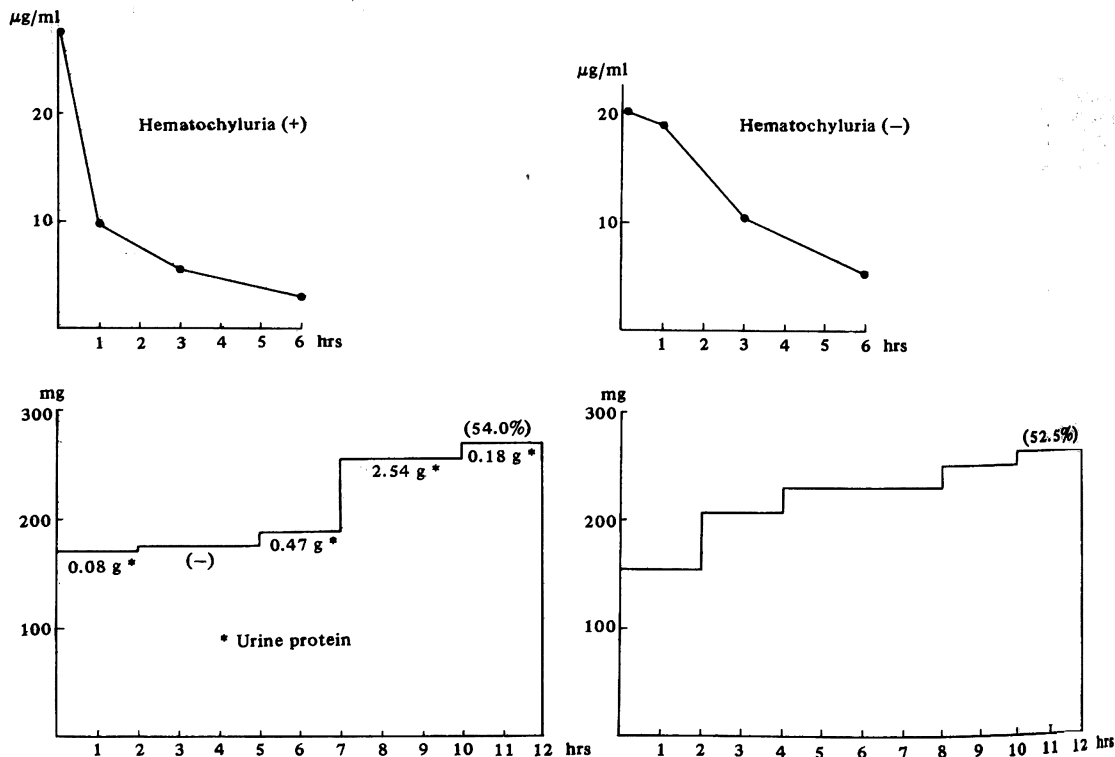


Table 3 Clinical results of CTT

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Causative organisms (MIC: µg/ml)	Dosage	Clinical effect	Side effect
1	M.N.	50	M	50	Acute pneumonia	Mixed infection → Mixed infection	1 g × 2 × 7 days (Instillation)	Good	(-)
2	M.S.	63	M	40	Lung abscess, Diabetes mellitus	Mixed infection → <i>A. anitratus</i> 10 ⁷ /ml (50 µg/ml)	1 g × 2 × 4 days (Instillation)	Poor	(-)
3	H.T.	67	M	56	Chronic broncho-bronchiolitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁹ /ml (0.78 µg/ml) → (-)	1 g × 2 × 14 days (i.v. and instillation)	Excellent	(-)
4	S.N.	68	M	50	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.78 µg/ml) → (-)	1 g × 2 × 8 days (Instillation)	Good	(-)
5	T.T.	68	M	51	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml (1.56 µg/ml) → <i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml	0.5 g × 2 × 5 days (Instillation)	Good	(-)
6	H.O.	68	F	56	Chronic bronchitis, Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ /ml (0.1 µg/ml) → (-)	1 g × 2 × 4 days (Instillation)	Good	(-)
7	F.Y.	70	M	41	Chronic bronchitis, Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> → (-)	1 g × 1 × 7 days (i.v.)	Good	(-)
8	R.T.	60	M	54	Chronic bronchitis, Pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.78 µg/ml) → (-)	1 g × 1 × 5 days (Instillation)	Good	(-)
9	S.T.	86	F	29	Chronic bronchitis, Lung cancer	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁶ /ml (3.13 µg/ml) <i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml (3.13 µg/ml) → (-)	0.5 g × 2 × 7 days (Instillation)	Good	(-)
10	H.M.	66	M	43	Chronic bronchitis, Lung cancer, Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (≤ 0.2 µg/ml) → (-)	0.5 g × 2 × 5 days (Instillation)	Good	(-)
11	K.Y.	58	F	36	Bronchiectasis, Giant bulla	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (3.13 µg/ml) → (-)	1 g × 2 × 8 days (Instillation)	Excellent	(-)
12	J.T.	22	F	37	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml (0.78 µg/ml) → <i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml (1.56 µg/ml)	1 g × 1 × 7 days (Instillation)	Poor	(-)
13	R.I.	74	F	37	Acute cholecystitis	Unknown	1 g × 2 × 10 days (Instillation)	Good	(-)
14	H.I.	78	F	40	Acute cholecystitis, Bacteremia	<i>E. coli</i> → (-)	1 g × 2 × 14 days (Instillation)	Excellent	(-)
15	M.N.	74	M	55	Bacteremia suspected, Lung cancer	Unknown	2 g × 2 × 14 days (Instillation)	Good	(-)
16	Y.E.	60	F	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml (≤ 0.2 µg/ml) → (-)	1 g × 1 × 4 days (i.v.)	Good	(-)
17	T.N.	52	F	40	Subcutaneous abscess, Renal tuberculosis	<i>Bacteroides</i> spp. → (+)	1 g × 1 × 27 days (Instillation)	Fair	(-)

回数と投与日数、投与方法、臨床効果、副作用の有無について示し、Table 4に本剤投与前後の臨床検査成績を示した。

著効3例、有効11例、やや有効1例、無効2例で有効率は82.4%であった。副作用はなく臨床検査値に異常を示した症例はなかった。

症例2は糖尿病を基礎疾患にもつ肺化膿症の症例であったが、喀痰の異臭から嫌気性菌感染症も疑われ、本剤1回1g、1日2回の点滴静注投与を開始した。しかし本剤投与によっても解熱傾向はなく、LCMの併用によって解熱し、臨床症状の改善があった。本剤が無効であると判定して投与を中止した。本症例では本剤投与開始前の喀痰からは有意な病原細菌は分離されず、本剤中止後の喀痰から*A. anitratus*が 10^7 /ml分離され、本剤のMICは $50\mu\text{g/ml}$ であった。その後の経過から本症例において本菌が起炎菌であったとは考えられず、交代菌として出現したものと考えられる。

症例3、4、5はインフルエンザ菌感染症であった。臨床的には著効または有効であったが、症例5は菌消失には至らず、菌数の減少にとどまった。症例3、4は1回1g、1日2回の投与であったが、症例5は1回0.5g、1日2回の投与であった。この3症例のインフルエンザ

菌に対する本剤のMICはそれぞれ0.78、0.78、 $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。

症例6は*B. catarrhalis*感染症⁶⁾である。本菌に対するMICは $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、Fig. 5に示したこの症例の喀痰中濃度は $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示し、本剤の有効性が裏付けられた。本症例では、本剤投与開始前の喀痰から肺炎球菌が 3×10^6 /ml分離されていたが、本剤のMICは $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、肺炎球菌は本剤投与中 6×10^5 /mlに減少し、投与中止後消失したので起炎菌とは考え難い。

症例9は肺癌(扁平上皮癌)を基礎疾患とする慢性気管支炎例で、肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染であり、本剤のMICは両菌に対しともに $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。Fig. 6に示した本症例の喀痰中濃度はこのMIC値に近似し、本剤の有効性を裏付けた。

症例10は気管支喘息、肺癌(扁平上皮癌)を基礎疾患とする慢性気管支炎例で、肺炎球菌感染症であった。本剤のMICは $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ で、Fig. 7に示した本症例の喀痰中ピーク濃度 $0.15\mu\text{g/ml}$ に近似し、有効性を裏付けた。

症例12は両側の気管支拡張症があり、インフルエンザ菌感染症であった。MICは $0.78\mu\text{g/ml}$ であったが、本剤1g1日1回の点滴静注では無効であった。本剤投与終

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC($\times 10^4$)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Creatinine		Proteinuria	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	434	365	15,500	10,700	106	74	70	41	10.0	11.5	12	13	1.0	1.0	-	
2	371	346	11,900	5,000	13	22	8	22	11.3	16.7	14	11	0.9	0.7	-	-
3	450	501	7,900	6,200	23	18	15	13	119	132	15	14	1.0	0.9	-	
4	432	463	6,800	5,900	11	22	10	10	186	186	13	13	0.6	0.6	-	-
5	438	440	9,400	5,300	41	36	33	27	11.5	5.8	10	13	0.9	1.0	-	-
6	429	452	16,500	9,300	18	14	7	8	177	148	9	9	0.4	0.7	-	-
7	342	349	8,900	7,800	10	14	3	6	8.4	9.2	12	14	1.0	0.9	-	
8	401	446	8,300	6,200	19	25	12	14	4.9	5.9	13	12	1.2	1.1	-	-
9	418	404	7,000	7,200	18	17	9	7	153	144	14	19	0.5	0.6	-	-
10	438	420	16,900	14,700	18	13	25	14	7.0	7.0	16	17	1.1	1.1	-	-
11	390	389	4,800	5,100	18	19	9	7	153	144	14	19	0.5	0.6	-	-
12	393	386	4,200	4,000	14	15	8	8	118	124	10	12	0.2	0.3	-	-
13	372	421	8,500	4,100	32	31	20	16	14.5	16.5	4	9	0.9	1.0	-	-
14	531	449	5,500	7,000	932	27	344	15	17.1	8.0	20	11	1.0	0.9	-	-
15	315	295	1,900	1,400	34	23	21	12	259	237	9	14	0.7	0.8	-	-
16	423	403	6,800	6,900	14	15	8	6	106	127	11	12	0.7	0.7	±	
17	406	322	3,500	4,100	15	19	8	6	214	167	33	26	0.8	1.0	±	±

*: Before treatment **: After treatment

了後はMICが $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。

呼吸器感染症で本剤投与が有効でなかった症例は、起炎菌が明確にせず、嫌気性菌感染症が疑われた症例2と、本剤に感受性があったものの本剤の投与が1日1回の点滴静注であった症例12の2例である。

次に、症例14は急性胆嚢炎に続発した大腸菌菌血症である。血液から分離された大腸菌はディスク感受性成績ではCEZ, CER, GMなどに感受性を示していた。38.7°Cの発熱は本剤1回1g、1日2回の点滴静注で急速に下降し、臨床症状の改善も著しく著効を示した。

症例17は慢性関節リウマチに腎結核を合併した症例であったが、RFP, INH, EBの抗結核剤治療中、左側腹部皮下に膿瘍を形成し、切開排膿後TOBの局所療法を続けていたが瘻孔閉鎖せず、起炎菌が*Bacteroides* (未同定)であったので、腎機能の低下も考慮して本剤1g、1日1回の点滴静注投与に変更した。27日間の投与で局所所見の軽度改善、膿の軽度減少を見たが、菌の消失がなく瘻孔の閉鎖もみられなかった。その後、他剤に変更し閉鎖を見た。以上からやや有効と判定した。

副作用および臨床検査値(Table 4)の異常はみられなかった。

考 察

呼吸器感染症における起炎菌の中で、インフルエンザ菌、肺炎球菌、肺炎桿菌、緑膿菌を、私どもは四大起炎菌⁷⁾と呼んで強調している。本剤の投与対象となった呼吸器感染症12症例のうち、起炎菌の明確であった11例中9例がインフルエンザ菌もしくは肺炎球菌が起炎菌であったことから、この四大起炎菌の重要性が知られよう。

本剤は緑膿菌に対して抗菌力を有しないため呼吸器感染症においてその臨床的評価を下すためには、インフルエンザ菌、肺炎球菌、肺炎桿菌の各感染症にいかなる効果があるかを解析するところにある。基礎的研究により明らかにように、教室保存の呼吸器病原菌のインフルエンザ菌に対する抗菌力は必ずしも優れたものではなく、 $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ の範囲で、CMZより1管優れた成績を示すにすぎず、肺炎球菌に対しては検討した9薬剤中最も抗菌力が弱く、 $1.56\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布した。しかし、肺炎桿菌に対する抗菌力は優れ、 $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に分布した。呼吸器感染症において四大起炎菌のうち特に頻度の高いインフルエンザ菌と肺炎球菌に対する抗菌力が低い点为本剤による呼吸器感染症治療上の問題となろう。しかし、一方では本剤の特徴として、血中半減期が長いことは基礎的研究で明白であり、私どもの検討症例6例、延べ7回の血清中濃度測定における半減期の平均は約3時間で、これは同じセファマイシン系抗生物質

CMZの約40分²⁾と比較しても著しい延長である。したがって、この著しい半減期の延長が、呼吸器感染症の治療効果にいかんにか反映されるかが評価のポイントとなる。

私どもはすでに、TIPC⁸⁾についてプロベネシド併用時の血清中濃度と喀痰中濃度の測定を行い、非併用時と比較して血清中濃度の半減期の延長と高い喀痰中濃度とを報告している。本剤については喀痰量の多いFig. 5に示した症例の濃度推移で、初回投与後の喀痰中濃度がピークに達したのち、第2回目投与時までの間の濃度に適合するexponential curveを算出すると相関係数は0.64で半減期が282分と計算できた。喀痰は必ずしも同一病巣気管支から出るものではなく、病巣気管支毎に抗生物質の気管支分泌物中への移行率が異なり^{8,9)}、また気管支分泌物中への抗生物質の移行後喀出されるまでの時間が気管支毎に必ずしも同一ではないため単純に算出した喀痰中濃度の半減期282分が必ずしも血清中濃度の半減期の長さを反映しているとはいえないが、前述のTIPCのプロベネシド併用時の喀痰中濃度の推移から勘案すると血清中濃度の半減期をある程度反映していると考えてよいのではないと思われる。喀痰中濃度を測定した他の3例は喀痰量が少なく半減期の計算は不可能であった。

次に、本剤の臨床効果について解析する。最も症例数の多い慢性気管支炎についてみると、症例4, 5, 6, 8, 9, 10の順に起炎菌のMICは0.78, 1.56, 0.1, 0.78, 3.13, $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ である。MIC値が高い症例5と症例9について詳細に検討してみると、まず症例5では本剤0.5gの1日2回点滴投与で臨床的には有効であるものの、細菌学的には起炎菌のインフルエンザ菌が $10^8/\text{ml}$ から $10^5/\text{ml}$ に減少しているにとどまった。Fig. 4に示したように本症例における本剤の喀痰中移行率は2%であり、この移行率は私どもの報告⁹⁾しているPCs, CEPsの平均的移行率1~2%とはほぼ同等である。病巣気管支中の分泌物中濃度は喀痰中濃度の2~10倍高い濃度が得られることは私どもが報告⁹⁾しており、この症例では病巣気管支中の本剤の濃度は $0.14\sim 2.2\mu\text{g/ml}$ (中間値 $1.2\mu\text{g/ml}$)の範囲であったと推定される。Dose responseがあるとすれば、本症例で起炎菌のインフルエンザ菌を消失に致らしめるためには投与量を増量し、1回1gの1日2回投与が必要であったと思われる。

症例9は肺癌の合併があり本剤の喀痰中移行率は12%とさわめて高く、病巣気道中の本剤の濃度は同様に非血性の分泌物で $1.5\sim 19.6\mu\text{g/ml}$ (中間値 $10.6\mu\text{g/ml}$)と推定され、本症例においては起炎菌を消失せしめるために1回0.5g 1日2回の投与で十分であったと思われる。一方、本症例において基礎疾患の肺癌が本剤の喀痰への移行を促進する何らかの役割をしていると推察され、抗生

物質が血管から漏出しやすい易漏出性の存在が考慮される。担癌患者における抗生物質の易漏出性についてはFig. 7に示した症例10では存在せず、今後十分な検討を加え、その本態について明らかにしていきたい。

呼吸器感染症全体では1回1g, 1日2回の投与症例は起炎菌を明らかにしえなかった症例2を除き、すべて有効であり、1回1g, 1日1回投与症例3例中インフルエンザ菌による慢性気管支炎2例は有効であったが、インフルエンザ菌による気管支拡張症1例は無効であった。気管支拡張症は慢性気管支炎とは病態が異っているため病巣気管支への本剤の移行率が低いことも考慮されるが、1回1g, 1日2回の投与を行った症例11の気管支拡張症は有効であり、症例12が無効であった主たる要因は投与回数が1日1回であった点にあると推察される。したがって、呼吸器感染症、とりわけ、慢性呼吸器感染症において確実な効果を得るためには1回1g, 1日2回の投与が必要と考えられる。

抗生物質の体内分布にはたすリンパ管・リンパ液の役割について、臨床的に明らかにすることは大きな制約があり、胸管リンパドレナージなどの観血的方法に頼らざるを得ない。そこで新しい試みとして、リンパ液が腎を介して漏出する乳び尿症の症例で、本剤投与後の血清中濃度と尿中濃度を測定した。リンパ液漏出の多寡を示す尿中蛋白量と本剤の尿中排泄量との間に関連性があると思われる興味ある成績が得られたが、初めての試みであり、今後十分な検討を加えていきたい。

(本研究に用いたCTTは山之内製薬(株)から提供を受けた。)

文 献

- 1) 松本慶蔵, 玉置公俊, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 羅 士易, 永武 毅, 井手政利, 渡辺貴和雄: Cefoxitinの基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-1): 382~388, 1978
- 2) 松本慶蔵, 野口行雄, 鈴木 寛, 宇塚良夫, 羅 士易, 玉置公俊, 穴戸春美, 井手政利, 永武 毅, 渡辺貴和雄: CS-1170に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 368~374, 1978
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法 — $\geq 10^7$ /mlの意義—. *日胸疾会誌* 16: 77~89, 1978
- 4) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性(PC耐性菌の出現)と血清型別および保存法と輸送. *Chemotherapy* 26: 167~174, 1978
- 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 24: 1800~1807, 1976
- 6) 松本慶蔵, 永武 毅, 渡辺貴和雄: Branhamella catarhalis 慢性呼吸器感染症. *日本醫事新報* 2961: 31~34, 1981
- 7) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫: 肺感染症に対する最近の抗生物質の選択とその基礎. *肺と心* 26: 155~163, 1979
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 永武 毅, 玉置公俊, 羅 士易, 井手政利: Ticarcillinの基礎的・臨床的研究—慢性呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 25: 2641~2649, 1977
- 9) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy (New York)* 4: 73~78, 1976

1) 松本慶蔵, 玉置公俊, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄,

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, MIKIO TAGUCHI,
TOSHIKI YOSHIDA, MASASHI YAMAMOTO, NAOTO RIKITOMI,
HARUMI SHISHIDO, TSUYOSHI NAGATAKE, YOSHIO UZUKA and KIWAU WATANABE
The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on cefotetan (CTT, YM09330), a new derivative of cephamycin, were performed with the following results.

1) The MICs of cefotetan against respiratory pathogenic organisms were measured using the agar dilution method with the 10^6 cfu/ml inoculum.

MICs of cefotetan against 24 strains of *H. influenzae* ranged 1.56 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefotetan against 33 strains of *S. pneumoniae* ranged 1.56 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$. MICs of cefotetan against 26 strains of *K. pneumoniae* ranged 0.39 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The distribution of MIC against 9 strains of *E. coli* was divided into 2 groups, 7 susceptible strains (MIC; $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$) and 2 resistant strains (MICs; $\geq 25 \mu\text{g/ml}$).

2) Peak serum concentrations in 4 patients with chronic bronchitis were 10.9 to 89.4 $\mu\text{g/ml}$ after cefotetan 0.5 ~ 1.0 g intravenous administration over 1 ~ 2 hours period.

The average of the half lives was about 3 hours. In these patients the ratio of the peak sputum levels to the peak serum levels were in the range from 0.74 to 12%. In the study on one patient with chronic bronchitis, peak serum concentration was 51.5 $\mu\text{g/ml}$ by cefotetan 1.0 g intravenous administration over 5 minutes period and the half life was about 4 hours. In the study on one patient with hematochyluria due to filariasis, peak serum concentrations were 26.9 and 20.2 $\mu\text{g/ml}$ in twice by administration cefotetan 0.5 g intravenously over 5 minutes period and average half life was about 2.5 hours, urinary excretions for 12 hours after administering were 270 mg with hematochyluria and 260 mg without hematochyluria.

3) Cefotetan 1 ~ 4 g/day, mainly by instillation, was administered against 17 patients and following results were obtained. In the case of respiratory infections, cefotetan was evaluated to be excellent in 2 cases and good in 8 cases. In the bile duct infection, cefotetan was evaluated to be excellent in one case and good in another case.

In the case of the other infections, cefotetan was evaluated to be good in 2 cases.