

Cefotetan (YM09330) に関する基礎的・臨床的検討

徳永勝正・福田安嗣・安藤正幸・徳臣晴比古

熊本大学医学部第一内科学教室

要 旨

新しい抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) に関して、基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 抗菌力

本剤の抗菌力は *S. aureus* に対しては弱いのが、グラム陰性菌に対しては、CTM よりはやや劣るが、CMZ と同等であり、CEZ よりはるかに優れている。

2) 体液内濃度

ヒトにおける0.5g 静注後の血清中濃度は15分値が最高で61 μ g/ml であり、その後緩やかに減少し、8時間後でもなお8.7 μ g/ml が認められた。

3) 臨床成績

呼吸器感染症 8 例では有効 7 例、無効 1 例であった。

4) 全例に副作用と考えられる症状や使用後の臨床検査値に異常は認められず、安全性の高い有用な抗生物質と考えられる。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬株式会社によって開発されたセファマイシン系抗生物質であり、従来のセファマイシン系抗生物質に比し、indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、血中濃度の持続時間が長く、血中半減期が約 3 時間と持続的であるといわれている^{1,2)}。

我々は本剤について基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

抗 菌 力

各種の臨床分離株、*S. aureus* 23 株、*E. coli* 21 株、*K. pneumoniae* 20 株、*S. marcescens* 19 株、*E. cloacae* 20 株、*Proteus* 24 株に対する本剤の MIC を測定し、Cefotiam (CTM)、Cefmetazole (CMZ)、Cefazolin (CEZ) のそれと比較した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法³⁾により、Heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は 1 昼夜培養した菌液の 100 倍希釈液を用いて測定した。臨床分離菌に対する CTT, CTM, CMZ, CEZ の MIC 分布を Table 1 に、累積分布を Fig. 1 ~ 6 に示した。

S. aureus 23 株では CTM, CEZ が同等で 0.78 μ g/ml にピークが認められた。CMZ では 1.56 μ g/ml に、本剤は 200 μ g/ml 以上にピークが認められ 23 株中 16 株 70% が耐性であった。

E. coli 21 株では、CTM, CMZ, 本剤, CEZ の順であり、ピークは 0.1 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 1.56 μ g/ml, 6.25 μ g/ml であり、200 μ g/ml 以上の耐性菌は本剤で 1 株、CMZ, CEZ で 2 株認められた。

K. pneumoniae 20 株では CTM, 次に本剤と CMZ, CEZ の順でピークは 0.1 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であった。200 μ g/ml 以上の耐性菌は CEZ のみに 2 株認められた。

S. marcescens 19 株では、CTM の場合 0.2 μ g/ml に 6 株認められるが、100 μ g/ml 以上にも 6 株認められ、CMZ は 6.25 μ g/ml、本剤は 12.5 μ g/ml で CTM の累積曲線と交叉・逆転している。200 μ g/ml 以上の耐性株は本剤に 2 株、CTM に 3 株、CEZ に 11 株認められた。

E. cloacae 20 株では、本剤, CTM, CMZ の 3 剤はほぼ同等であり、広く分布している。200 μ g/ml および 200 μ g/ml 以上に 3 剤の半数以上の株が分布している。

Proteus 24 株でも、本剤, CTM, CMZ の 3 剤はほぼ同等であり広く分布している。

Table 1 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<
<i>S. aureus</i> (23)	CTT									1	4	2		16
	CTM		1		20	2								
	CMZ				2	19	2							
	CEZ			5	14	3			1					
<i>E. coli</i> (21)	CTT			3	4	6	3	1		2		1		1
	CTM	8	7	3	3	1							2	
	CMZ			2	9	7			1					2
	CEZ					7	1	8	2				1	2
<i>K. pneumoniae</i> (20)	CTT			2	8	2			2	2	3	1		
	CTM	7	5	2		3	1		1	1				
	CMZ			2	8	3	1	2	3	1				
	CEZ				2	10	2	2			1		1	2
<i>S. marcescens</i> (19)	CTT					3	2	2	1	6		2	1	2
	CTM		6		1				1	1		4	3	3
	CMZ						6	4	7			2		
	CEZ							4	2			1	1	11
<i>E. cloacae</i> (20)	CTT			1	1						3	4	5	6
	CTM	2					1	2		2			5	8
	CMZ				1	1				2		3	7	6
	CEZ					2						1	2	15
<i>Proteus group</i> (24)	CTT			1	3	1	2	1		8	1	4		3
	CTM	1	2	1	1	1	2	1	3		2	1	2	7
	CMZ			1		3	6	4	4	2		1	2	1
	CEZ			1	1		1	2	2	2	2			13

(Inoculum size 10^6 /ml)

Fig. 1 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

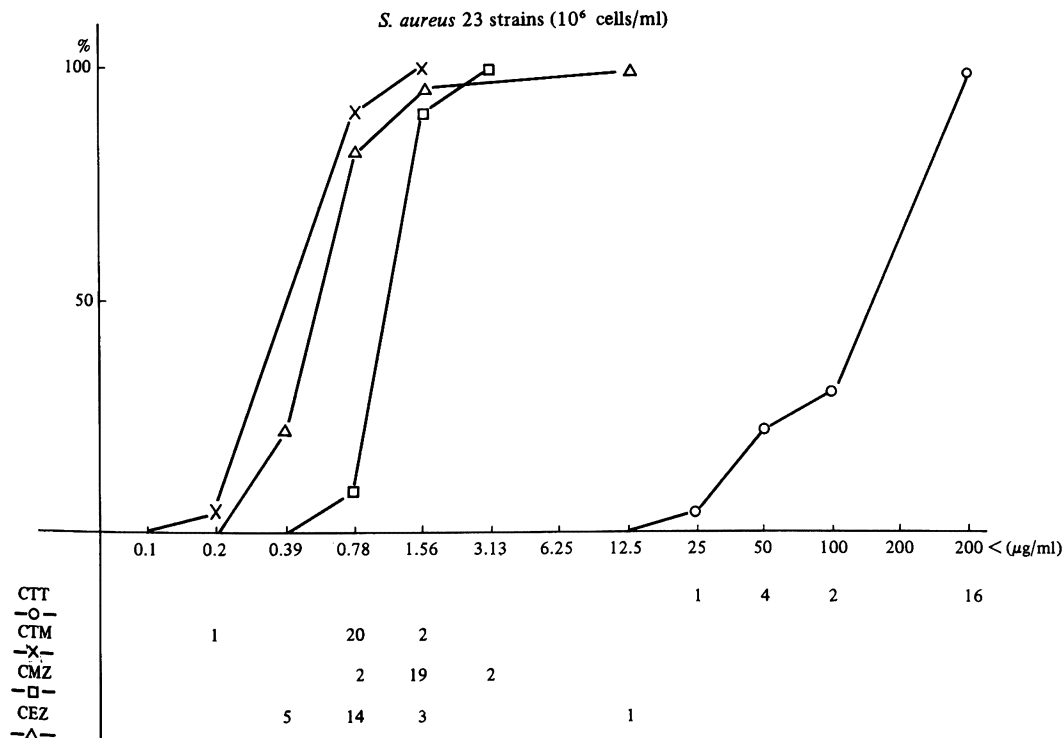


Fig. 2 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

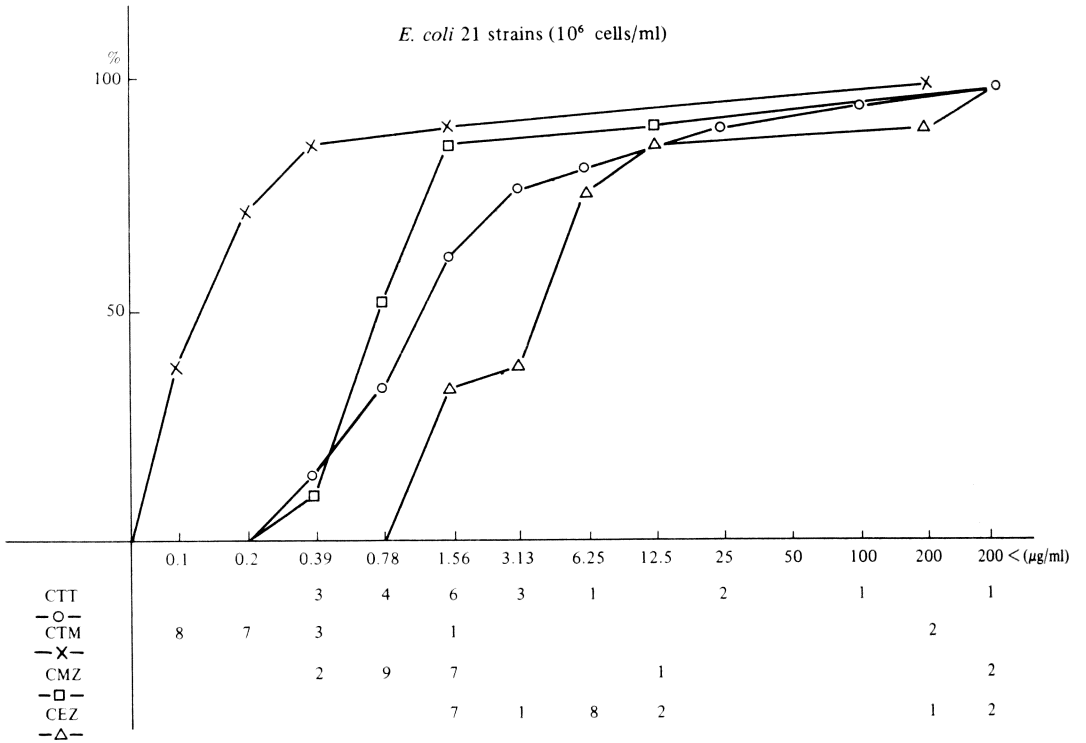


Fig. 3 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

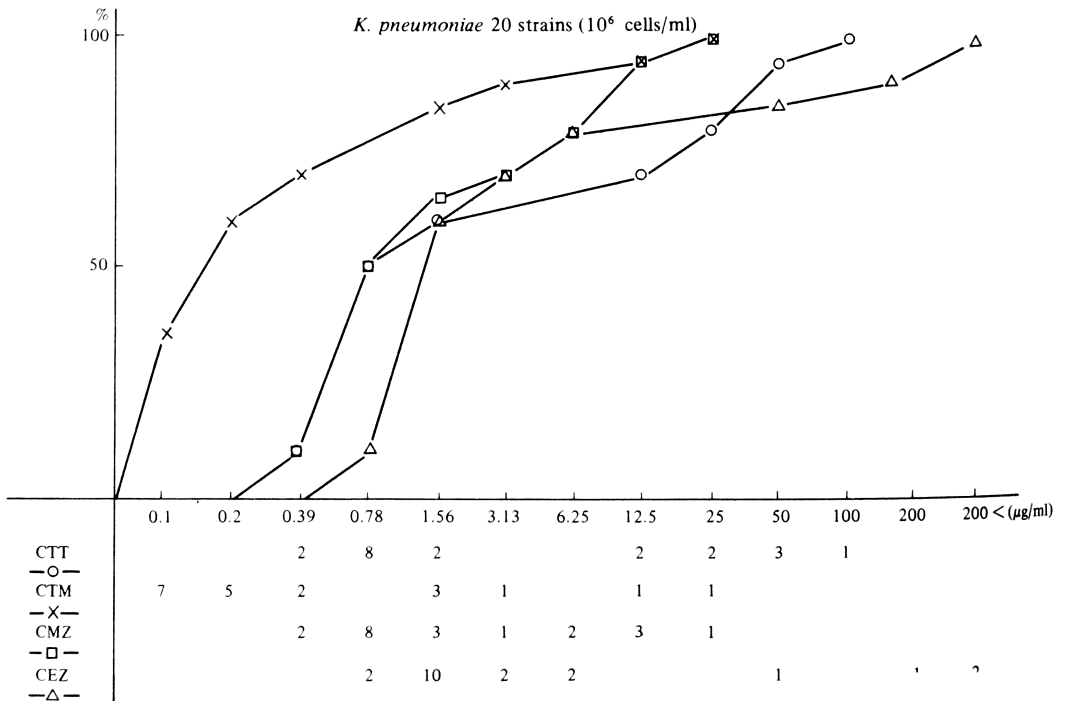


Fig. 4 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

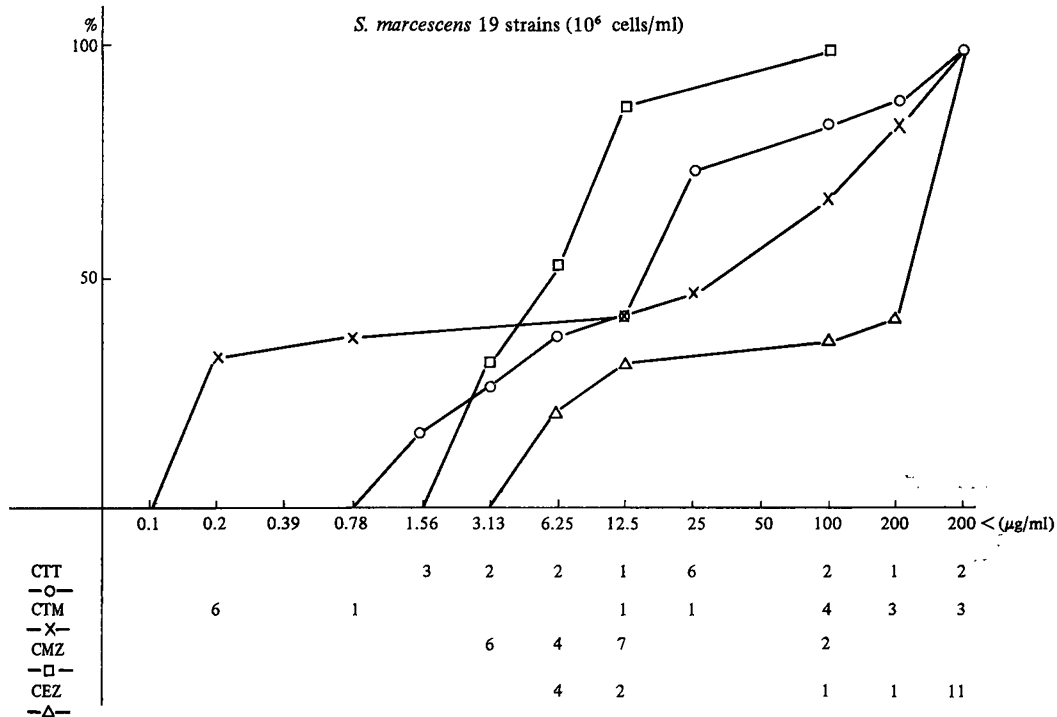


Fig. 5 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ

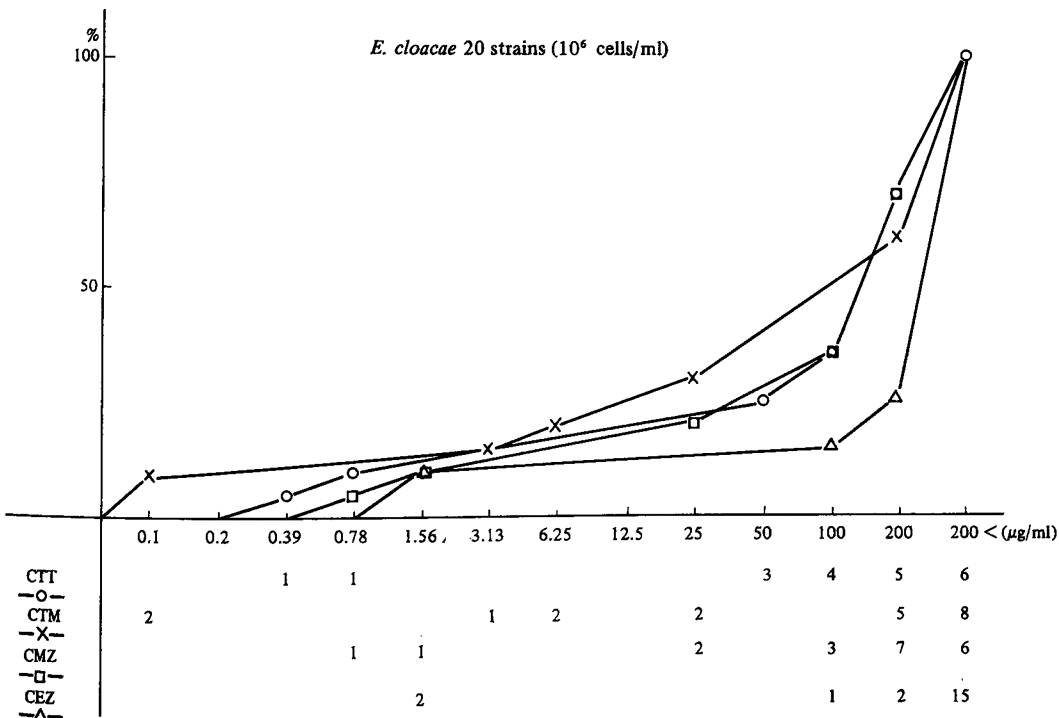
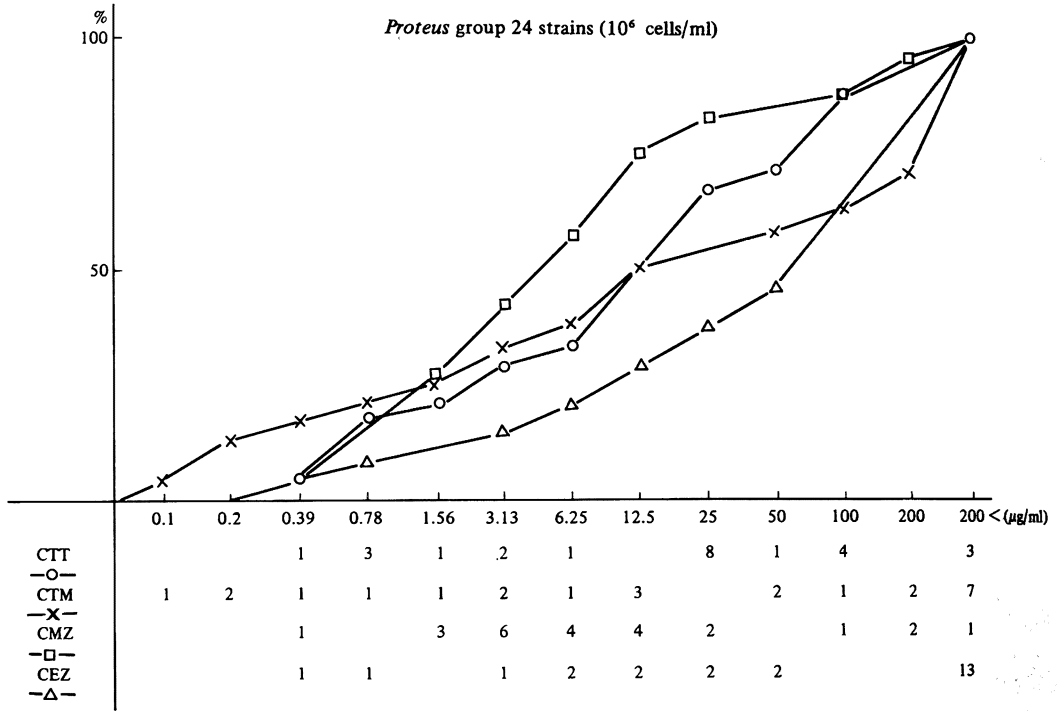


Fig. 6 Distribution of sensitivities of clinical isolates of CTT, CTM, CMZ and CEZ



血清中濃度

対象の61才, 41kg, 女性, 54才, 63kg, 女性, 36才, 109kg, 男性の呼吸器感染症3例に0.5g one shot 静注を行い, 経時的に採血し, 血清中濃度を測定した。

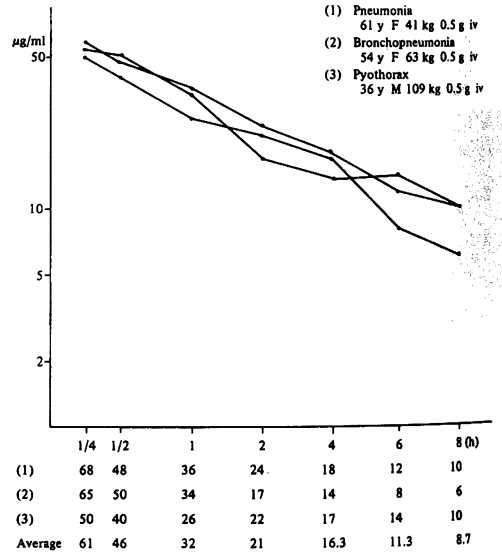
濃度測定の検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2株を用い, Heart infusion agar (栄研) に検定菌を1%加えた薄層カップ法にて測定した。標準曲線はコンセーラにて希釈系列を作製して用いた⁹⁾。成績は Fig. 7 に示す。

血中濃度の最高値は静注後15分値で, 68µg/ml, 65µg/ml, 50µg/ml, 平均61µg/mlであった。1時間値は36µg/ml, 34µg/ml, 26µg/ml, 平均32µg/mlと減少しているが, その傾向は緩やかであり6時間値で平均11.3µg/ml, 8時間値でも10µg/ml, 6µg/ml, 10µg/ml, 平均8.7µg/mlと高い値が認められた。

臨床効果

本科入院の呼吸器感染症8例に本剤を投与した。その内訳は, 男性3例, 女性5例で, 年齢は22才から70才で平均53.3才である。投与量は1日2回0.5g one shot 静注で行い, 投与日数は5日から23日で, 平均ほぼ2週間であった。総投与量も5gから23gで平均13.3gである (Table 2)。

Fig. 7 Concentration of CTT in serum



疾患別にみると, 気管支肺炎, 肺炎5例, 膿胸1例, 肺化膿症2例であり, 全例, 急性の呼吸器感染症である。基礎疾患としては, 気管支喘息, 肺癌, 糖尿病, 肥満各1例, 神経疾患2例, 循環器疾患2例で, 全例が基礎疾

Table 2 Clinical result of CTT

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms		Dose (g) Daily Total	Clinical effect	Side effect
						Pre.	Post			
1	54	F	63	Broncho-pneumonia	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	0.5×2 i.v. 15	Good	None
2	70	F	37	Pneumonia	Lung cancer	Normal flora	Normal flora	0.5×2 i.v. 21	Good	None
3	61	F	41	Pneumonia	D.M.	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	Normal flora	0.5×2 i.v. 7	Good	None
4	53	M	50	Pneumonia	S.P.M.A.	<i>K. oxytoca</i>	<i>P. aeruginosa</i>	0.5×2 i.v. 5	Good	None
5	22	F	50	Pneumonia	Multiple sclerosis	Normal flora	Normal flora	0.5×2 i.v. 13	Good	None
6	36	M	109	Pyothorax	Obesity	<i>Pepto-streptococcus</i>	Normal flora	0.5×2 i.v. 23	Good	None
7	62	M	61	Lung abscess	A.I. M.S.I.	Normal flora	Normal flora	0.5×2 i.v. 16	Poor	None
8	68	F	37	Lung abscess	Hyperten.	Normal flora	Normal flora	0.5×2 i.v. 7	Good	None

患を有している。

臨床的効果判定は、解熱、咳嗽、喀痰、胸痛等の自覚症状、および白血球数、CRP、血沈、胸部レ線像、喀痰内細菌の推移等の検査所見の改善を参考にして、総合的に判断して、著効、有効、無効の3段階で判定した。

臨床的効果は、気管支肺炎、肺炎の5例は全例有効であった。症例3、4は臨床的には著効としても良いが、しかし胸部レ線上の陰影の改善が悪いので有効とした。症例2は基礎疾患に肺癌があるため、胸部レ線上の陰影改善が悪く21日間の投与となった。

膿胸の1例は、被包性の膿胸であり、膿汁より嫌気性菌として *Peptostreptococcus* が認められた。特に外科的処置をすることなく、本剤投与にて改善したので有効と判定した。

肺化膿症の2例では、有効1例、無効1例であった。無効例は心疾患を基礎疾患としており、本剤を16日間投与し、自覚症状は落着いていたが胸部レ線上の陰影は、全く改善されなかったので無効とした。本症例は、この後、各種抗生物質の投与に対して抵抗を示した難治性感染症の1例であった。

急性呼吸器感染症8例の臨床効果は有効7、無効1で有効率87.5%であった。

細菌学的効果としては、3例にて有意の細菌が証明されたが、他の5例は正常細菌叢であった。検出された細菌は *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *K. oxytoca*, *Peptostreptococcus* の4菌種であり、すべて菌消失したが、*K. oxytoca* を認めた1例は、*P. aeruginosa* に菌交代した。

本症例は、筋肉疾患が基礎疾患にあり、呼吸不全の状態であったためと思われる。

副作用

本剤投与後、自覚的なものとして、皮疹、発熱等の点に注意して観察したが、全例に副作用は認められなかった。

臨床検査所見としては、末梢血液像、肝機能、腎機能、尿所見等の検査を行ったが、本剤による影響は全例に認められなかった (Table 3)。

考察

CTTは、新しく開発されたセファマイシン系の抗生物質であり、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、 β -lactamase に対して強い抵抗を示すといわれている²⁾。近年基礎疾患を有する感染症は難治性であり、その起炎菌はグラム陰性桿菌が主体を占める割合が多くなっている。呼吸器感染症の治療に際しても、基礎疾患のあるものや高齢者は難治性であり、グラム陰性桿菌の検出される頻度が高い。このような難治性感染症の治療には強い抗菌力を有する抗生物質が望まれる。本剤はこのような難治性感染症に対して臨床効果は期待できるものと思われる。

各種臨床分離株に対する抗菌力はグラム陽性菌に対しては、やや弱いようであるが、グラム陰性桿菌では CTM にはやや劣るが、CMZ と同等であり、CEZ よりはるかに優れている。

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CTT

Case	RBC (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		ESR (1 hr)		CRP		S-GOT		S-GPT		Al-p(U.I)		BUN (mg/dl)		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	467	457	10,500	7,500	36	16	+	-	19	17	20	21	64	65	13	12	0.8	0.7
2	313	324	14,000	8,200	110	110	5+	±	20	16	15	12	78	76	10	11	0.9	1.0
3	360	393	16,900	8,100	60	118	2+	2+	15	15	5	7	103	98	19	17	0.7	0.8
4	390	411	15,100	11,100	10	66	5+	+	18	20	20	39	78	87	7	9	0.5	0.5
5	510	396	18,300	12,800	56	23	3+	-	17	14	39	15	57	60	14	12	0.9	0.7
6	446	443	9,300	8,100	37	4	3+	±	17	20	33	39	72	59	10	13	1.0	1.1
7	464	455	7,700	6,600	24	20	+	+	31	31	27	13	109	107	13	15	1.3	1.5
8	389	315	6,800	7,600	64	100	±	3+	14	20	11	15	68	73	20	15	1.3	1.1

B: Before A: After

本剤の血清中濃度は0.5g one shot 静注にて測定した結果は、投与後15分値が最高で50~68 μ g/ml 平均61 μ g/ml と高く、経時的に徐々に減少していくが、8時間後でも6~10 μ g/ml、平均8.7 μ g/ml と高い値を保っており、本剤の血清中濃度は半減期が約3時間と長いものであった。このことは、細菌との contact time が長く、臨床効果に期待がもてるものと思われる。

本剤の臨床効果は、何らかの基礎疾患を有する呼吸器感染症8例に使用して、有効7、無効1、有効率87.5%と高い有効率を得た。

細菌学的にも、除菌効果は強いが、本剤は *P. aeruginosa* に対する抗菌力がないため、1例に菌交代を認めた。

全例に1回0.5g、1日2回静注により、5日から23日間にわたり使用したが、副作用ならび臨床検査値の異常は認められなかった。このように本剤は、強い抗菌力を有し、長く血清中濃度を保ち、副作用の少ない安全性の高い抗生物質であり、慢性および基礎疾患を有する感染

症の治療に対して重要な役割を占めるものと思われる。

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) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral 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. 273~275, 1980
- 3) 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. *ibid.* vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 4) MIC測定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330)

KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,

MASAYUKI ANDO and HARUHIKO TOKUOMI

The First Department of Internal Medicine,

Kumamoto University School of Medicine

Cefotetan (CTT, YM09330), a new antibiotic, was studied fundamentally and clinically, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of the drug was a little weak against *S. aureus*. Its activity against gram-negative organisms was slightly inferior to that of CTM, comparable with that of CMZ, and much better than that of CEZ.

2. Concentrations in body fluids

When the drug was intravenously injected to humans at 0.5 g, its serum level reached the peak of 61 $\mu\text{g/ml}$ 15 minutes after the treatment, and then, it gradually reduced. However, the level of 8.7 $\mu\text{g/ml}$ was detected even 8 hours after dosing.

3. Clinical response

Of 8 patients with respiratory tract infections, 7 cases gave good results and one case showed poor effect.

4. Side effects

No symptoms considered as side effects were found in all cases, nor any abnormalities were found in laboratory findings. In conclusion, the antibiotic is highly safe and useful in practice.