

慢性複雑性尿路感染症に対する Cefotetan (YM09330) の臨床評価

大川光央・元井 勇・庄田良中・池田彰良・菅田敏明

川口光平・中下英之助・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

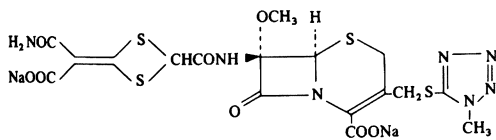
要 旨

新しく開発されたセファマイシン系抗生剤 Cefotetan (CTT, YM09330) を慢性複雑性尿路感染症30例に使用し、28例 (慢性腎盂腎炎2例および慢性膀胱炎26例) について臨床効果を検討した。投薬方法は、本剤500mg を1日2回 one shot 静注し、いずれも原則として5日間投薬終了後に効果を判定した。28例の総合臨床効果は、著効4例(14%)、有効12例(43%)、無効12例(43%)で、有効率は57.1%であった。これを細菌学的効果の面から検討すると、尿中から分離された *S. marcescens* 20株など45株中32株(71%)が消失し、投薬後出現菌として *S. faecalis* 6株など計15株認められた。副作用として、臨床症状を呈した症例はなく、また臨床検査値においても明らかに本剤によると考えられる異常変動は認められなかった。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は新しく開発されたセファマイシン系抗生剤で (Fig.1)、各種細菌が産生する β -lactamase に対して安定で、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有するといわれている^{1,2)}。われわれは、本剤の尿路感染症 (以下、UTI) に対する臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告する。

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



対象および方法

1. 対 象

対象は、尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性 UTI 患者30例 (男子26例, 女子4例, 年齢は30~90才, 平均74.1才) であった。ただし2例は本剤投薬前の尿培養で細菌数が 10^3 /ml 以下であったことより効果判定から除外した。効果判定が可能であった28例の疾患別内訳は、慢性腎盂腎炎2例および慢性膀胱炎26例であった。なお28例の尿路の基礎疾患は、前立腺肥大症が15例と過半数以上を占め、

ついで神経因性膀胱6例、膀胱癌3例、腎結石2例、尿道狭窄および前立腺癌各1例であった。

2. 投薬量および投薬方法

本剤500mg を1日2回、生理食塩液20ml に溶解のう え、3~5分かけて緩徐に one shot 静注した。なお投薬期間は、UTI 薬効評価基準 (第二版)³⁾ に準じて、原則として5日間とした。

3. 効果判定

UTI の効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)³⁾ の複雑性尿路感染症における基準に準じて行った。

4. 抗 菌 力

投与前後に尿中から分離された菌株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会の MIC 測定改訂法⁴⁾ に準じて測定した。なお、細菌の同定および分類については、グラム陽性球菌および腸内細菌科のグラム陰性桿菌は BERGEY'S Manual⁵⁾、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌は藪内⁶⁾ の分類に従った。

成 績

1. 臨床効果

慢性複雑性 UTI 28例の総合臨床効果は、著効4例 (14%)、有効12例(43%)、無効12例(43%)で、有効率は57.1%であった (Table 1, 2)。症例数は少ないがえて UTI 薬効評価基準 (第二版)³⁾ による疾患病態群別にまとめると Table 3 に示すとおりで、単独菌感染12例および

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases with CTT (0.5 g × 2/day, 5 days, i.v.)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria *1	Bacteriuria *1			Evaluation *3	Remarks
						Species	Count	MIC *2		
1	80 M	C.C.C.*4 B.P.H.*5	+ Urethra	G - 5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	0.78 3.13	Poor	-
					±	<i>S. faecalis</i>		200 800		
2	30 M	C.C.C. Urethral stricture	+ Bladder	G - 1	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	12.5 100	Moderate	
					±	(-)				
3	56 M	C.C.C. N.B.*6	+ Urethra	G - 1	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	800 >800	Poor	GOT ↑, GPT ↑
					++	<i>P. aeruginosa</i>		800 >800		
4	43 F	C.C.P.*7 Renal stone		G - 3	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1 0.2	Moderate	
					++	(-)				
5	79 M	C.C.C. N.B.	+ Urethra	G - 1	+++	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	3.13 6.25	Poor	-
					++	<i>S. faecalis</i>		100 200		
						<i>P. putida</i>		800 >800		
6	90 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5 100	Poor	-
						<i>S. faecalis</i>		100 200		
					++	<i>P. aeruginosa</i>		800 >800		
						<i>S. faecalis</i>		100 200		
7	66 M	C.C.C. N.B.	-	G - 4	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39 0.78	Excellent	-
					-	(-)				
8	82 M	C.C.C. B.P.H.	-	G - 4	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5 100	Excellent	-
					-	(-)				
9	75 M	C.C.C. N.B.	+ Urethra	G - 5	+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	0.39 0.78	Moderate	-
						<i>A. bronchicanis</i>		50 400		
					-	<i>S. faecalis</i>		200 400		
10	68 M	C.C.C. N.B.	-	G - 4	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷		Moderate	-
					-	<i>S. faecalis</i>		10 ⁴		
11	67 M	C.C.C. B.P.H.	-	G - 6	+	G.P.C.	10 ⁶		Poor	-
					±	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>		10 ⁶		
12	74 F	C.C.C. B.P.H.	-	G - 6	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶		Poor	
						<i>S. marcescens</i>				
					+	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>		10 ⁵		
13	80 M	C.C.C. B.P.H.	-	G - 6	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷		Poor	GPT ↑, A1-p ↑
						<i>S. marcescens</i>				
					+	<i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>		10 ⁶		
14	69 M	C.C.C. B.P.H.	-		++	G.P.C.	10 ³			
					+++	Fungus (-)				
15	78 M	C.C.C. Prostatic cancer		G - 4	+++	<i>P. aeruginosa</i>	5 × 10 ⁴	800 800	Excellent	
					-	(-)				

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria *1	Bacteriuria*1			Evaluation *3	Remarks
						Species	Count	MIC*2		
16	55 F	C.C.P. Renal stone		G - 3	++ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶	0.39 0.39	Excellent	-
17	71 M	C.C.C. Bladder cancer	-	G - 6	+++ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁶ 10 ⁵	12.5 50 100 100	Moderate	
18	84 F	C.C.C. Bladder cancer	-	G - 4	+++ +	<i>A. hydrophila</i> (-)	10 ⁷	6.25 25	Moderate	
19	77 M	C.C.C. Bladder cancer	-	G - 6	+ -	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ³ 10 ³	6.25 25 25 100 100 400	Moderate	GOT †, GPT †
20	85 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+ +	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> <i>Micrococcus</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ³	3.13 12.5 12.5 50	Moderate	
21	79 M	C.C.C. B.P.H.	-	G - 4	++ ±	<i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ³	12.5 50 800 800	Moderate	
22	78 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷ 10 ⁴	800 800 400 400 800 800 400 400	Poor	-
23	86 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+ -	<i>C. terrigena</i> <i>S. marcescens</i> <i>C. terrigena</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ³ 10 ³ 10 ⁵	0.39 0.78 12.5 50 0.39 0.78 800 800	Poor	-
24	78 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+++ -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁵	6.25 50 25 100 400 800	Moderate	-
25	84 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+++ +++	<i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i> (-)	10 ⁶ 10 ⁴	6.25 25 12.5 50	Moderate	-
26	70 M	C.C.C. B.P.H.	-	G - 2	+++ +	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁶	6.25 12.5	Moderate	-
27	80 M	C.C.C. N.B.	+ Urethra	G - 5	+++ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. rubidaea</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁵	50 200 3.13 12.5 50 200 400 800	Poor	-

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria *1	Bacteriuria *1			Evaluation *3	Remarks
						Species	Count	MIC*2		
28	73 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	50 200	Poor	-
						<i>S. faecalis</i>	10 ³	200 400		
					+++	<i>S. marcescens</i>	10 ³	50 200		
29	82 M	C.C.C. B.P.H.	+ Urethra	G - 5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	800 800	Poor	-
						<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	12.5 50		
					±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	800 800		
30	86 M	C.C.C. Bladder cancer	-		++	YLO	10 ³			
					++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶			

*1 Before treatment
After treatment

*2 Inoculum size 10⁶ cells/ml
10⁸ cells/ml

*3 Criteria by the Committee of U.T.I.

*4 Chronic complicated cystitis

*5 Benign prostatic hypertrophy

*6 Neurogenic bladder

*7 Chronic complicated pyelonephritis

Table 2 Overall clinical efficacy of CTT in complicated U.T.I.

0.5 g × 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	4	3	11 (39%)
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	4	1	2	7 (25%)
Unchanged	1	4	5	10 (36%)
Efficacy on pyuria	9 (32%)	9 (32%)	10 (36%)	Case total 28
<input type="checkbox"/> Excellent	4 (14%)		Overall effectiveness rate 16/28 (57%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	12 (43%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	12 (43%)			

混合菌感染16例の有効率はそれぞれ83.3%および37.5%、またカテーテル非留置14例および留置14例の有効率は78.6%および37.5%であった。

これを細菌学的効果の面から検討すると、本剤投薬前に尿中から分離された *S. marcescens* 20株中17株、*S. faecalis* 7株中3株、*P. aeruginosa* 5株中1株、*E. coli* およびグラム陽性球菌各2株中2株、*S. aureus*、*K. pneumoniae*、*P. rettgeri*、*A. bronchicanis*、*A. hydrophila*、*C. freundii* および *S. rubidaea* 各1株は消失し、また *P. morganii* および *C. terrigena* 各1株は存続した

(Table 4)。なお投薬後出現菌として *S. faecalis* 6株、*P. aeruginosa* 3株など計15株認められた (Table 5)。

2. 抗菌力

Table 1 の MIC 記入欄に一括して記載した。分離頻度の最も高かった *S. marcescens* 18株の MIC は、接種菌量 10⁶ cells/ml では 0.78~50 μg/ml、10⁸ cells/ml では 3.13~200 μg/ml 内に分布し、前者では 12.5 μg/ml、後者では 50 μg/ml にピークが認められた (Table 6)。また株数は少ないが、*S. faecalis* の MIC は大半が 100 μg/ml 以上、*P. aeruginosa* では大半が 800 μg/ml 以上であった。

Table 3 Overall clinical efficacy of CTT classified by type of infection

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3	(11%)	0	1	2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(4%)	0	1	0	100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	2	(7%)	1	1	0	100%
	4th group (Lower U.T.I.)	6	(21%)	3	3	0	100%
	Sub total	12	(43%)	4	6	2	83%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	11	(39%)	0	4	7	36%
	6th group (No catheter indwelt)	5	(18%)	0	2	3	40%
	Sub total	16	(57%)	0	6	10	38%
Total		28	(100%)	4	12	12	57%

Table 4 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. marcescens</i>	20	17 (85%)	3
<i>S. faecalis</i>	7	3 (43%)	4
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0
G.P.C.	2	2 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. morganii</i>	1	0 (0%)	1
<i>A. bronchicanis</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. hydrophila</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. terrigena</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. rubidaea</i>	1	1 (100%)	0
Total	45	32 (71%)	13

Table 5 Strains* appearing after CTT treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. faecalis</i>	6	(40%)
<i>P. aeruginosa</i>	3	(20%)
<i>P. putida</i>	1	(7%)
<i>Enterobacter sp.</i>	1	(7%)
<i>P. maltophilia</i>	1	(7%)
<i>Micrococcus sp.</i>	1	(7%)
YLO	2	(14%)
Total	15	(100%)

*: Regardless of bacterial count

Table 6 Susceptibility of 18 strains of *S. marcescens* to CTT

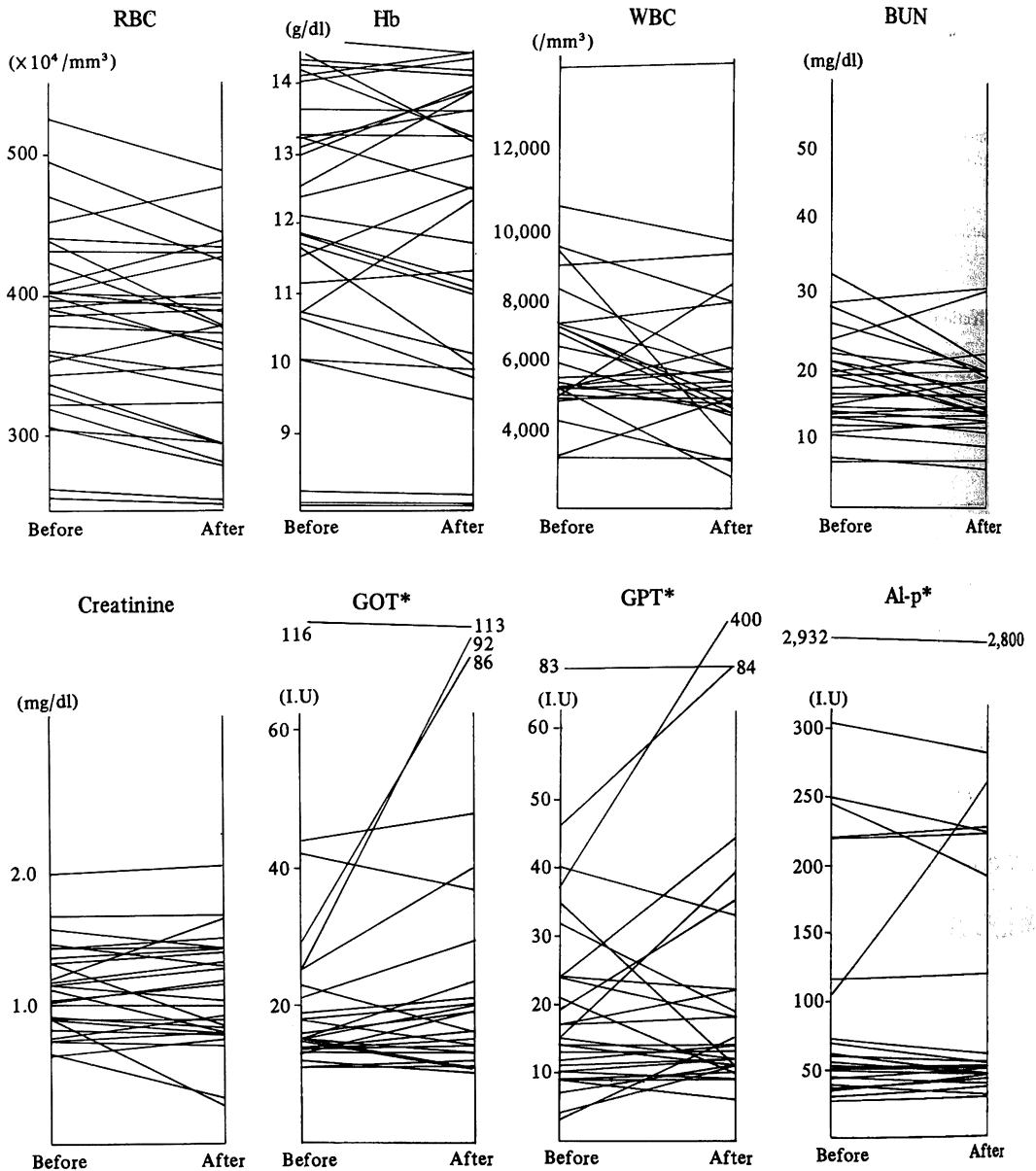
Inoculum size	No. of <i>S. marcescens</i>	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.78	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
10 ⁶ cells/ml	18	1		4	8	1	4			
10 ⁸ cells/ml	18		1		1	2	6	4	4	

3. 副作用

効果判定不能例をも含めた30例について副作用としての自覚症状を観察すると同時に、本剤投薬前後における赤血球数、血色素量、白血球数、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼなどを測定し検討した (Fig. 2)。

自覚症状を呈した症例は認められなかったが、臨床検査成績において GOT および GPT 上昇 2 例 (症例 3, 19)、GPT およびアルカリフォスファターゼ上昇 1 例 (症例 13) の計 3 例に異常変動が認められた。しかし症例 3 は基礎疾患の 1 つであるリンパ肉腫に対して VEMP 療法 (Vincristine, Cyclophosphamide, 6-MP, Prednisolone

Fig. 2 Laboratory data before and after administration of CTT



* SSCC method

併用), 症例19は膀胱癌に対してAdriamycinが併用されており, また症例13は以前より慢性肝炎を指摘されている症例でいずれも本剤による影響とは断定できなかった。

考 按

CTTは注射用抗生剤で, 従来のセファマイシン系抗生剤に比し indole(+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobac-*

ter, *Serratia*などのグラム陰性菌を中心に強い抗菌力を有し, 薬動学的には持続の長い血中濃度, すなわち長い血中濃度半減期を有するといわれている¹²⁾。また本剤は, ヒト体内で代謝を受けず抗菌活性を有した状態で大半が尿中へ排泄されることにより²⁷⁾, UTIにもその薬効が期待されている。

今回われわれは, 慢性複雑性UTI 28例を対象として,

臨床効果を検討するとともに、尿中分離菌に対する本剤のMICを測定した。28例の総合臨床効果を有効率で見ると57.1%となり、必ずしも高率とはいえなかった。この原因としては、対象がすべて慢性複雑性の症例でしかも平均年齢が70歳以上と高齢者が多かったこと、分離菌種が *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などのいわゆる弱毒菌が2/3以上を占めたことなど難治性の症例が多かったことがあげられよう。このうち比較的治療が容易な単独菌感染例およびカテーテル非留置例の有効率は、それぞれ83.3%および78.6%とほぼ満足すべき成績が得られた。

これを細菌学的効果の面からみると、従来のセファロsporin系抗生剤に耐性化傾向の強い *S. marcescens* 20株の除菌率は85.0%と高く、また分離株数は少ないものの *P. rettgeri*, *A. bronchicanis*, *A. hydrophila*, *C. freundii*, *S. rubidaea* の各1株は消失しており、本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の強さが推測されたが、*P. aeruginosa* については薬効が期待し難い成績であった。グラム陽性球菌のうち *S. faecalis* の除菌率は42.9%と低率であった。これら分離菌のMICを *S. marcescens* についてみると、従来の同系抗生剤に比し低値を示し、細菌学的効果と比較的よく一致していた。なお、*A. hydrophila* など、尿路からの分離例が少ないとされている菌種がごく一部に認められたが、その詳細については今後の検討が必要であろう。

副作用としては、アレルギー症状などの自覚的症候を呈した症例は認められなかった。臨床検査値においては、transaminaseの上昇を主体とする変動が3例に認め

られたが、いずれも抗癌剤併用など他の要因も加味しており、本剤との因果関係は判然としなかった。

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 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 2) 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
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第二版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 4) MIC測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) BUCHANAN, R. E. & N. E. GIBBONS: *BERGEY'S manual of determinative bacteriology.* 8th ed. The WILLIAMS & WILKINS Co., Baltimore, 1974
- 6) 小酒井 望編: 日常臨床検査法シリーズ, 第14章, ブドウ糖非醗酵陰性桿菌(藪内英子), 5~10頁, 医学書院, 1977
- 7) 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

A CLINICAL EVALUATION OF CEFOTETAN (YM09330) IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, ISAMU MOTOI, RYOCHU SHODA,
AKIYOSHI IKEDA, TOSHIKI SUGATA, KOHEI KAWAGUCHI,
EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. K. KURODA)

The clinical efficacy of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, was evaluated in patients with complicated urinary tract infections (2 chronic pyelonephritis and 26 chronic cystitis). The patients were given 500 mg of the drug twice daily, in the morning and evening by i.v. injection for 5 consecutive days. Based on the improvement in bacteriuria and pyuria, the efficacy of cefotetan was assessed to be excellent in 4 cases (14%), moderate in 12 cases (43%) and poor in 12 cases (43%) for an effectiveness rate of 57%. No marked adverse reactions were observed.