

尿路感染症に対する Cefotetan (YM09330) の基礎的・臨床的検討

松田 聖士・長谷川義和・加藤 直樹・坂 義人・河田 幸道

西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

要 旨

臨床分離株の *S. marcescens* 26株, *P. vulgaris* 12株, *P.morganii* 22株, *P. rettgeri* 25株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。これら菌種に対する Cefotetan (CTT, YM09330) の抗菌力は Cefazolin より著しくすぐれていた。

健康成人における本剤 1 g 静注時の血中濃度のピークは $161.8 \pm 35.2 \mu\text{g/ml}$ で、尿中回収率は 6 時間までで $32 \pm 5\%$ 、12 時間までで $45 \pm 8\%$ であった。尿中に認められた Tautomer はほぼ 5% 以下であった。

急性単純性膀胱炎 1 例に本剤 1 g 1 日 1 回投与し、著効を認めた。複雑性尿路感染症 18 例については、1 日量 1 g を 17 例、1 日量 2 g を 1 例にそれぞれ 5 日間静脈内投与し、28% の総合有効率が得られた。膿尿および細菌尿とともに効果のみられなかった 6 例のうち、4 例は原因菌が *S. faecalis* であった。なお *S. faecalis* や *P. aeruginosa* など本剤に対する感受性の低い細菌が原因菌となっている症例に対しては、1 日 2 回投与が有用と推定された。

本剤投与が原因と考えられる自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。以上の成績から本剤は *S. faecalis* 以外の尿路感染症において安全で効果的な薬剤であると考えられた。

緒 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬株式会社で開発されたセファマイシン系抗生物質で Fig. 1 に示す構造式を有する。従来のセファマイシン系抗生物質に比較的抵抗性である indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌にもすぐれた抗菌力を有し、かつ、血中濃度の持続時間が長いという特徴を有する¹⁾。したがって頻回投与の必要なしに十分な治療効果があげられることが期待される。我々は今回、若干の基礎的検討とともに主として複雑

性尿路感染症に対する臨床効果について検討を加えたので報告する。

基礎的 検 討

1. 臨床分離株に対する抗菌力

測定方法：1976年から1978年の間に尿路感染症例より分離された *S. marcescens* 26株, *P. vulgaris* 12株, *P.morganii* 22株, および *P. rettgeri* 25株に対する本剤と Cefazolin (CEZ) の MIC を測定し、比較検討した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法にしたがい、使用培地は増菌用には Trypticase soy broth (BBL)、薬剤感受性測定用には Heart infusion agar (栄研) を用いた。

測定結果：MIC 測定成績は Table 1 に一括して示した。原液接種時における本剤の MIC は *S. marcescens* 26 株中 9 株 (35%) が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で、18 株 (69%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これに対して CEZ の MIC はすべて $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈液接種時では 20 株 (77%) の菌株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。しかし、CEZ の MIC はやはり全株が $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. vulgaris* については原液接種時における本剤の MIC は

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

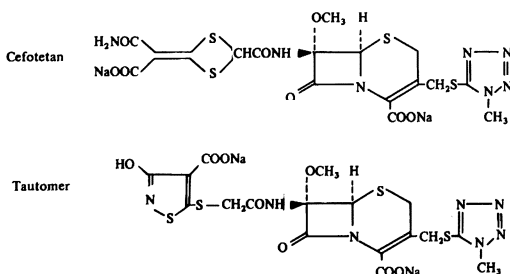


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

MIC $\mu\text{g/ml}$		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Non dilution	<i>S. marcescens</i> (26 strains)	CTT		1	5	3	1	8	2	2	1	3	26
		CEZ										26	26
	<i>P. vulgaris</i> (12 strains)	CTT	2	4	3	2			1				12
		CEZ						1				11	12
$\times 100$ dilution	<i>P. morganii</i> (22 strains)	CTT			1		8	2	3	2	3	3	22
		CEZ						1	1	1	20	22	22
	<i>P. rettgeri</i> (25 strains)	CTT	3		2	1	3	8	3	2	1	2	25
		CEZ					1		1			23	25
$\times 100$ dilution	<i>S. marcescens</i> (26 strains)	CTT		9	6		5	1	1		2	1	26
		CEZ										26	26
	<i>P. vulgaris</i> (12 strains)	CTT	3	8				1					12
		CEZ					1		1		1	10	12
$\times 100$ dilution	<i>P. morganii</i> (22 strains)	CTT		4	2		4	4		2	1	2	22
		CEZ							1	1	1	20	22
	<i>P. rettgeri</i> (25 strains)	CTT	7		3	4	6	1	2			2	25
		CEZ					1	1	1		1	20	25

12株中11株(92%)が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下で、一方、CEZは11株(92%)が $>100\mu\text{g/ml}$ であった。100倍希釈菌液接種時には11株(92%)が $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下となった。*P. morganii* 22株については原液接種時の本剤のMICは $1.56\mu\text{g/ml}$ に1株、残りは $6.25\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、100倍希釈液接種時ではMIC値は著しく感性側に移動し、低域濃度($0.39\mu\text{g/ml}$)から平坦な分布を示した。しかし、CEZはすべての株が $50\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*P. rettgeri* 25株については、原液接種時には17株(68%)が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下で、 $25\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値の菌は8株であったが、100倍希釈液接種時では92%の株が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。しかし、CEZは80%が $>100\mu\text{g/ml}$ のMIC値であった。

2. 血中濃度

測定方法ならびに対象：腎機能正常な成人6名(男5名、女1名)にCTT 1gをone shot 静注し、15分、30分、1時間、6時間および12時間後に採血し、血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法で、検定菌は*E. coli* NIHJを、培地はHeart infusion agar(栄研)を用いた。

測定結果：血中濃度はFig. 2に示したように15分後にすでに約 $160\mu\text{g/ml}$ (6名の平均)と高値を示し、その後、徐々に下降したが、6時間後にも $45.2\mu\text{g/ml}$ 、12時間後にも $24\mu\text{g/ml}$ を維持していた。

3. 尿中排泄

測定方法ならびに対象：腎機能正常な成人4名(男3名、女1名)にCTT 1gをone shot 静注し、2, 4, 6, 8, 10および12時間後に採尿し、各時間尿について尿中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法にて行い、検

定菌は*E. coli* NIHJ、培地はHeart infusion agar(栄研)を用いた。採取した尿はミリポアフィルターで濾過後、 $1/15\text{M}$ リン酸緩衝液(pH 7.0)で希釈した。

測定結果：尿中排泄はFig. 3のように6時間までの回収率は32%、12時間までの回収率は45%であった。

Tautomerの検討：CTTは溶液中でその互変異性体(Tautomer)と化学的平衡状態にあり、pH7.5以下ではほとんどTautomerを生じないが、pH7.5以上および高濃度 Mg^{2+} の存在によりTautomerの存在比が上昇するとされている¹⁾(Fig. 1参照)。本剤投与症例6例についてCTTとTautomerの尿中排泄量を測定したので結果を

Fig. 2 Serum concentration, CTT 1 g one shot i.v.

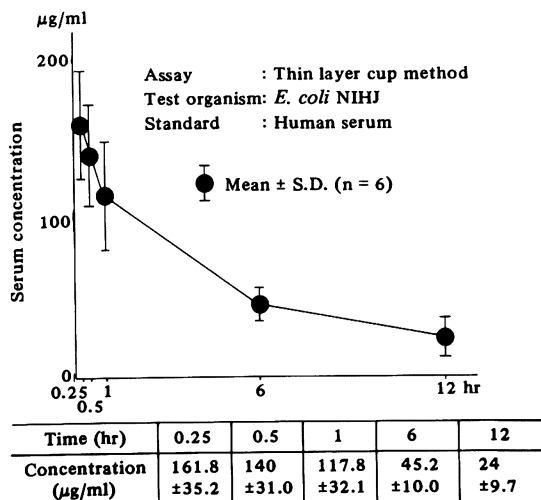


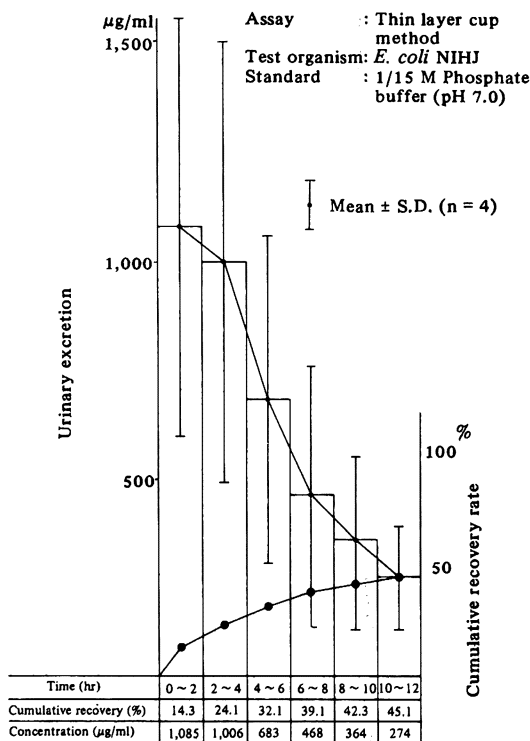
Fig. 4に示す。測定方法は高速液体クロマトグラフィーを用い、山之内製薬中央研究所で施行した。投与した本剤が尿中へ Tautomer として排泄される率は1例を除いて5%以下であったが、1例のみ約10%の値を示した。

臨床的検討

1. 対象および投与方法

昭和55年3月から同年12月までに岐阜大学泌尿器科に入院した尿路感染症症例にCTTを静注してその効果を検討した。対象疾患は18例の複雑性尿路感染症と1例の単純性尿路感染症で各症例の一覧はTable 2, Table 3に記載した。その内訳はネフローゼ症候群にて副腎皮質ホ

Fig. 3 Urinary excretion, CTT 1 g one shot i.v.



ルモン投与中に発生した単純性膀胱炎1例、複雑性膀胱炎11例、複雑性腎盂腎炎3例、前立腺術後の尿路感染症4例である。投与方法は1回1gを5%ブドウ糖20mlに溶解し、1日1回朝に静注する方法を原則としたが(17例)、その他に1回量0.5gを1日2回(朝、夕)静注したCase 19, および1回量1gを1日2回(朝、夕)静注したCase 20があった。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第2版)²⁾に準じて行った。なお、急性単純性膀胱炎の1例(Table 2)に関しては本剤5日間連続投与後、6日目に判定した。

2. 臨床成績

CTTの投与を行った急性単純性膀胱炎1例では投薬後に症状、膿尿、細菌尿のすべてが消失し、著効と判定された。

複雑性尿路感染症18症例における総合有効率は28%であった(Table 4)。膿尿および細菌尿に対する効果は、膿尿では5例(28%)が正常化または改善を示し、細菌尿で

Fig. 4 Urinary excretion of CTT and tautomer, CTT 1 g one shot i.v. (12 Hrs urinary recovery in patients with U.T.I.)

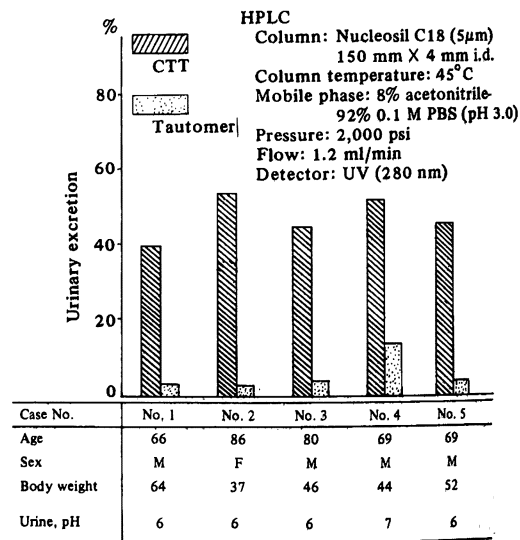


Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. case treated with CTT

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose g x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.		
1	22	F	A.S.C.	1g x 1	i.v.	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷	/	Excellent	Excellent	(-)	Nephrotic syndrome (Steroidal drug treatment)

A.S.C. : Acute simple cystitis

* Before treatment
 * After treatment

** U.T.I. : Criteria proposed by U.T.I. committee
 Dr. : Dr's evaluation

Table 3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
								Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.		
1	66	M	C.C.P. Renal and ureteral stone	(+) Kidney	G-5	(+) (-)	(+) (++)	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100 >100	Poor Poor	Poor Poor	(-) (-)	
2	80	M	P.P.U.T.I. B.P.H.	(+) Urethra	G-1	(-) (-)	(+) (++)	N.F.G.N.R. <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	/	Poor	Poor	Poor	(-)
3	86	F	C.C.C. Vesical tumor	(+) Urethra	G-1	(-) (-)	(+++) (++)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷	/	Moderate	Moderate	Moderate	(-)
4	69	M	C.C.C. Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	(-) (-)	(+) (+)	N.F.G.N.R. <i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁴ 10 ⁶	/	Poor	Poor	Poor	(-)
5	69	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra	G-1	(-) (-)	5 ~ 6 (+)	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁷	/	Poor	Poor	Poor	(-)
6	79	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra	G-5	(-) (-)	(+) (++)	<i>P. aeruginosa</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴	>100 /	Poor	Poor	Poor	(-)
7	76	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra		(-) (-)	(++) (++)	(-) (-)				Excluded	Excluded	(-)
8	25	F	C.C.P. Neurogenic bladder	(+) Bladder	G-1	(+) (-)	(+) (++)	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	>100 >100	Poor	Poor	Poor	(-)
9	66	M	C.C.C. Prostatic cancer	(+) Urethra	G-5	(+) (-)	(+) (±)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>100 >100 >100	Poor	Poor	Poor	(-)
10	91	M	C.C.C. Prostatic cancer	(+) Urethra	G-5	(-) (-)	(+++) (+)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁷	≤0.39 1.56	Moderate	Moderate	Moderate	(-)
11	88	F	C.C.P. Bladder cancer	(-) Bladder		(+) (-)	(±) (-)	(-) (-)				Excluded	Excluded	(-)
12	77	M	P.P.U.T.I. B.P.H.	(-) Bladder	G-2	(-) (-)	(++) (+)	<i>E. cloacae</i> (-)	10 ⁷	6.25	Moderate	Moderate	Moderate	(-)
13	71	M	P.P.U.T.I. B.P.H.	(-) Bladder	G-6	(-) (-)	(++) (±)	<i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	3.13 3.13 >100	Poor	Poor	Poor	(-)

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
								Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.	
14	61	M	P.P.U.T.I. B.P.H.	(-)	G-2	(-) (-)	(++) (+)	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁶	12.5 >100	Poor	Poor	(-)
15	85	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra	G-5	(-) (-)	(+) (+)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	6.25 3.13 >100 >100	Poor	Poor	(-)
16	79	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-6	(-) (-)	(++) (+)	<i>E. coli</i> γ - <i>Streptococcus</i> γ - <i>Streptococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁵	0.78 >100 >100	Poor	Poor	(-)
17	74	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-6	(-) (-)	(++) (+)	β - <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> N.F.G.N.R. <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	50 — 100 >100	Poor	Poor	(-)
18	77	M	C.C.C. B.P.H.	(-)	G-4	(-) (-)	(++) (+)	<i>P. aeruginosa</i> Yeast like organism	10 ⁵ 10 ³	>100 —	Moderate	Moderate	(-)
19+	56	F	C.C.P. Contracted kidney	(-)	G-6	(-) (-)	(±) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁶	≤0.39 >100	Excellent	Excellent	(-)
20++	77	M	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	(-)	(+++) (++)	<i>S. faecalis</i> Yeast like organism	10 ⁷ 10 ³	100 —	Poor	Poor	(-)

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 P.P.U.T.I. : Postprostatic urinary tract infection
 N.F.G.N.R. : Glucose non fermenting gram negative rod
 + : 0.5 g x 2/day
 ++ : 1 g x 2/day

* Before treatment
 * After treatment

U.T.I. : Criteria proposed by U.T.I. committee
 ** Dr. : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of CTT in complicated U.T.I.

		1 g × 1/day*, 5 Days treatment			
Pyuria	Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Eliminated	1	1	2
	Decreased				0 (0%)
	Replaced		1	5	6 (33%)
	Unchanged		2	6	8 (44%)
Efficacy on pyuria		1 (6%)	4 (22%)	13 (72%)	Case total 18
	Excellent	1 (6%)		Overall effectiveness rate 5/18 (28%)	
	Moderate	4			
	Poor (or Failed)	13			

* Two of the cases 0.5 g × 2/day and 1 g × 2/day respectively

Table 5 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)	5 (28%)	0	1	4	20%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (11%)	0	1	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)				
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (11%)	0	1	1	50%
Sub total		9 (50%)	0	3	6	33%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (28%)	0	1	4	20%
	6th group (No catheter indwelt)	4 (22%)	1	0	3	25%
	Sub total	9 (50%)	1	1	7	22%
Total		18 (100%)	1	4	13	28%

は4例(22%)で陰性化し、6例(33%)が菌交代となった。膿尿および細菌尿ともに全く薬効が認められなかった6例のうち、4例までは *S. faecalis* が原因菌であった。

疾患病態群別に総合有効率を検討すると Table 5 のごとくである。単純感染例は33%、混合感染例は22%の有効率を示した。第2群と第4群では50%と比較的すぐれた有効率がみられた。留置カテーテルの有無では留置症例の単独・混合感染10例のうち2例に効果が得られたにすぎないが、この10例のうち5例の原因菌が *S. faecalis* または *P. aeruginosa* であった。

投与方法の違いによる効果の差を少数例ではあるが1日2回の投与を行った Case 19(0.5g × 2/day), Case 20(1g × 2/day)に示す。Case 19は *P. aeruginosa* を含む混合感染例であるが、起炎菌はともに消失をみた。また、投与量を倍増した Case 20では他の症例ではほとんどが無効であった *S. faecalis* の消失が認められた。

複雑性尿路感染症症例について尿中細菌の消長を検じた結果を Table 6 に示したが、18例から29菌株が検出され、そのうちの21株(72%)が消失した。消失しなかった8株のうち5株を *S. faecalis* が占め、他は *K. pneu-*

Table 6 Bacterial response to CTT in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	5	4 (80%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (67%)	1
N.F.G.N.R.	3	3 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	6	1 (17%)	5
β - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
γ - <i>Streptococcus</i>	2	1 (50%)	1
Total	29	21 (72%)	8

* Persisted : Regardless of bacterial count

N.F.G.N.R. : Glucose non fermentating gram negative rod

Table 7 Strains * appearing after CTT treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (17%)
<i>S. faecalis</i>	2 (33%)
γ - <i>Streptococcus</i>	1 (17%)
Yeast like organism	2 (33%)
Total	6 (100%)

* : Regardless of bacterial count

moniae *P. aeruginosa* および γ -*Streptococcus* の各 1 株であった。本剤投与後に出現した菌は 6 株であったが、その半分を *S. faecalis* と *P. aeruginosa* が占めていた (Table 7)。

複雑性症例における細菌学的効果と MIC の関係は Table 8 に示したが、MIC が $100\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は 85% が消失している。一方、MIC $100\mu\text{g/ml}$ を越えた株は 40% の消失率であった。

3. 抗菌剤の体内動態と感染菌の消長

生体に投与した抗菌剤の体内動態と感染菌の消長を調べる目的で本剤投与中の膿尿、細菌尿の推移を本剤の尿中濃度との関連から追跡した (Table 9)。

MIC 高値である N.F.G.N.R. (Glucose non fermentating gram negative rod), *S. epidermidis* は本剤投与後、初期に消失し、MIC $50\mu\text{g/ml}$ の β -*Streptococcus* は後半期に入って消失した。一方、投薬開始翌日より $100\mu\text{g/ml}$ を越える MIC 値を有する *S. faecalis* が出現し、

最後まで消失せず、菌交代として残っている。そのためか、尿中白血球数は改善していない。尿中濃度は毎回投与直前の 1 時間に蓄尿した尿 (1 時間尿) について CTT とその Tautomer の濃度を測定したが、いずれも低値を示している。

4. 副作用

21 例全例とも薬疹・胃腸障害などの自覚的副作用は認められなかった。また、臨床検査成績は Table 10 に示したが、明らかな変動を示したものは Al-p の 1 例のみであった。この Al-p の変動は投与前 70 I. U./l であり、本剤投与終了直後、95 I. U./l と上昇し、1 週間後には 76 I. U./l と正常に復したが、本剤投与前にも高値 (100 I. U./l) を示したことがあるため、これは本剤によるものではないと考えられた。3 例についてクームス試験を行ったが、いずれも異常を認めなかった。

考 察

CTT は indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などの従来の Cephalosporin 系薬剤に抵抗性を示す菌に対してもすぐれた抗菌力を有し、これは近年開発された他の Cephamycin 系抗生物質と比較してもよりすぐれたものである^{3,4)}。また、本剤は嫌気性菌に対してもすぐれた抗菌力が認められている⁵⁾。我々は臨床分離の *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri* を用いて本剤の抗菌力を検討したが、すぐれた抗菌力が確認された。

本剤の特徴として従来の β -Lactam 系薬剤の中では最も長い血中半減期を有することがあげられるが、我々

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CTT treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100		
<i>E. coli</i>	1/1	1/1										2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1				1/1	0/1				1/1	1/1	4/5
<i>E. cloacae</i>					1/1							1/1
<i>P. vulgaris</i>				1/1								1/1
<i>P.morganii</i>				1/1								1/1
<i>P. aeruginosa</i>										2/3		2/3
N.F.G.N.R.								1/1			2/2	3/3
<i>S. epidermidis</i>			1/1							1/1	2/2	4/4
<i>S. faecalis</i>				0/1					1/1	0/4		1/6
β -Streptococcus								1/1				1/1
γ -Streptococcus										0/1	1/1	1/2
Total	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)	4/10 (40%)	6/6 (100%)	21/29 (72%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 9 Fate of the isolates and urinary concentration of administered CTT

CTT i.v. 1 g \times 1/day, 5 days

Time	Just before administration	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day
Bacterial count (cells/ml)	10^5	10^4	10^3	10^5	10^5	10^5	10^5
Species (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	β -Streptococcus (50) N.F.G.N.R. (100) <i>S. epidermidis</i>	β -Streptococcus (12.5) N.F.G.N.R. <i>S. epidermidis</i> (>100) <i>S. faecalis</i> (>100)	β -Streptococcus (25) <i>S. faecalis</i> (>100)	β -Streptococcus (25) <i>S. faecalis</i> (>100)	<i>S. faecalis</i> (>100)	<i>S. faecalis</i> (>100)	<i>S. faecalis</i> (>100)
Urinary WBC (cells/H.P.F.)	++	++	++	+	+	±	+
Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0	73.1	71.6	153	84.5	78.8	62.5
CTT	0	66.1	68.8	140	80.8	74.3	60
Tautomer	0	7.0	2.8	13	3.7	4.5	2.5

Table 10 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	21 (100%)								21 (100%)	
Hb	21 (100%)								21 (100%)	
WBC	21 (100%)								21 (100%)	
Platelet	21 (100%)								21 (100%)	
S-GOT	21 (100%)								21 (100%)	
S-GPT	21 (100%)								21 (100%)	
Al-p	21 (100%)					1 (5%)			20 (95%)	
LDH	21 (100%)								21 (100%)	
BUN	21 (100%)								21 (100%)	
S-Cr	21 (100%)								21 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		0				1				

が行った検討でも本剤 1 g 静注 6 時間後においても 45.2 μ g/ml, さらに 12 時間後においても 24 μ g/ml の濃度を維持しており, 他剤に比して血中持続時間が長かった。これは他の報告⁶⁾でも同様であった。このような傾向は尿中濃度にも反映され, 本剤 1 g 静注後の 4 例の検討では 6 時間までに 32.1%, 12 時間までに 45.1% の排泄率がみられ, 排泄が緩徐で, しかも濃度としては 6 時間後にも 300 μ g/ml 近くを保っていた。O'GRADY⁷⁾は尿路感染症の治療にあたって有効濃度の持続が重要であると述べているが, 本剤はこのような観点からすると適当な薬剤と考えられる。頻回投与をしなくても他剤に劣らぬ臨床効果が得られる可能性が示唆された。この点は本剤の特徴の 1 つでもある。

本剤は以上のような特徴を有するので今回は主として 1 日 1 回 1 g のみ投与して臨床効果をみたが, その総合有効率は 28% であった。この成績は若干低いようにもみえるが対象が全例, 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であったこと, およびカテーテル留置症例が 18 症例中 10 例も含まれていたことを考慮するとそれ程悪い成績ではないと考えられる。それは細菌学的効果 (Table 6) に実証されているが, *S. faecalis* や *P. aeruginosa* などの本剤に感受性の低い細菌が原因菌となっている症例が多かったことが今回の成績を低下せしめた原因と考えられる。一方, *P. aeruginosa* (MIC > 100 μ g/ml) が 1 回 0.5g, 1 日 2 回の投与方法で消失した 1 例や, *S. faecalis* が 1 回 1 g, 1 日 2 回投与により消失した例があるため, MIC が高い菌に対しては頻回投与方法あるいは投与量の増量によって効果があがることが期待された。

細菌学的効果は全体でみると 72% であったが, これを MIC 100 μ g/ml 以下の菌と 100 μ g/ml を上まわる菌に分けてみると, 100 μ g/ml 以下の菌の消失率は 85% とかなり高い値であった。MIC が 100 μ g/ml を越える菌も 10 株中 4 株 (40%) が消失し, 存続した株は *S. faecalis* の 4 株と *P. aeruginosa*, γ -*Streptococcus* の各 1 株でこれらに対する効果は劣るようであった。一般に本剤に無効とされる *P. aeruginosa* が 3 株中 2 株の消失がみられ, 投与方法, 投与量によっては *P. aeruginosa* に対しても効果が期待されるものと考えられた。

本剤投与中の本剤の体内動態と感染菌の消長を調査した結果, 次のような推測がなされ得る。(1) 本剤の尿中濃度は常に 50 μ g/ml 以上であったと考えられるが, MIC 50 μ g/ml の β -*Streptococcus* が投与開始後, 3 日まで消失しなかったことから少なくとも本剤を 3 日間以上, 投与する必要があるのではないかと, (2) 混合感染時に本剤を投与した場合, *S. faecalis* などによる菌交代は早期から出現するのではないかと, したがって (3) 混合感染時には本剤の耐性菌に抗菌力のある薬剤を併用すべきではないかと, などである。

最後に本剤投与による副作用は自覚的にも他覚的にも 1 例も認められず, 本剤は安全性が高い薬剤と考えられた。

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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). Chemothe-

- rapy 28 : 321~341, 1980
- 3) 戸田正人, 三橋 進 : YM09330 の抗菌力について。第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 講演抄録 : 100, 1980
 - 4) 小酒井 望, 小栗豊子 : 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する YM09330 の抗菌力ならびに既存の注射用セファロスポリン剤との比較。第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 講演抄録 : 101, 1980
 - 5) 磯野美登利, 山田規恵, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵 : YM09330 の嫌気性菌に対する抗菌作用について。第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 講演抄録 : 102, 1980
 - 6) 上田 泰, 他 : YM09330 に関する臨床的研究。第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 講演抄録 : 115, 1980
 - 7) O' GRADY, F.&W. R. CATTEL : Kinetics of urinary tract infection. Br. J. Urol. 38 : 149~155, 1966

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330) IN URINARY TRACT INFECTIONS

SEIJI MATSUDA, YOSHIKAZU HASEGAWA, NAOKI KATO, YOSHIHITO BAN,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin for parenteral use, was evaluated both bacteriologically and clinically in urinary tract infections, and following conclusions were obtained.

1. Minimum inhibitory concentration of cefotetan was determined by plate dilution method on 85 strains – *P. vulgaris* (12), *P. morganii* (22), *P. rettgeri* (25), and *S. marcescens* (26) – isolated from patients with urinary tract infections. Cefotetan showed much better antimicrobial activity than that of cefazolin.

2. The peak serum concentration after intravenous injection of 1.0 g of cefotetan to healthy volunteers was 161.8 µg/ml at 15 min. Urinary excretion was slow and 45% of the dose was excreted within 12 hrs after injection.

3. One case of acute simple cystitis showed excellent result. The overall clinical efficacy in the 18 cases with chronic complicated urinary tract infections was 28%. In 6 cases there were no effects on pyuria and bacteriuria, and the isolates in 4 cases of them were *S. faecalis*. Those species, for example, *S. faecalis* and *P. aeruginosa* which have higher MIC values to cefotetan may be eradicated by the administration twice a day.

4. The subjective side effects were observed in none of the all cases by cefotetan administration. No abnormal value in the laboratory examinations after cefotetan administration was also observed.

5. In conclusion, cefotetan is suggested to be a useful and safe drug for urinary tract infections with causative organisms other than *S. faecalis*.