

泌尿器科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎および臨床

黒田 泰二・岡田 弘・原田 益善・岡田 泰長・守 殿 貞 夫

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

要 旨

新セファマイシン系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) について基礎的、臨床的検討を行った。抗菌力については尿路臨床分離株に対し Cefoxitin (CFX) および Cefazolin (CEZ) と比較した。*E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, および *S. marcescens* に対して、本剤は CFX とほぼ同程度の抗菌力を示し、CEZ より 2～7 管すぐれた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* にはほとんど抗菌力を示さなかった。

健康成人男子 3 名に本剤を 500mg one shot 静注時の血中濃度は投与 15 分後で $67\mu\text{g/ml}$ (平均値) であり、血中半減期は約 2 時間であった。投与 6 時間後までの尿中回収率は 67.8% (平均値) であった。

臨床成績は 30 例の複雑性尿路感染症に本剤を 1 日 1 g から 2 g を 2 回分割、5 日間 one shot 静注にて投与した。30 例中著効 9 例、有効 8 例、無効 13 例で有効率は 56.6% であった。

臨床使用例 30 例および体内液内濃度測定例 3 例の計 33 例において、本剤によるものと考えられる副作用および著しい臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

結 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所で新しく開発された注射用セファマイシン系抗生物質で、その化学名を Disodium (6R, 7S)-7-[(4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1, 3-dithietan-2-yl)carboxamido]-7-methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate といい、化学構造式において Fig. 1 に示すごとく、既存のセ

代謝を受けずに活性型として尿中へ排泄され、投与 12 時間後までの尿中回収率が 70～80% であるといわれている¹⁾。

私たちは本剤を複雑性尿路感染症例に使用し、その臨床成績を検討するとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

基 礎 的 検 討

1. 抗 菌 力

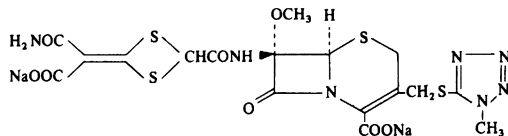
1) 方 法

尿路感染症患者より分離した *E. coli* 27 株, *E. cloacae* 13 株, *C. freundii* 13 株, *S. marcescens* 54 株および *P. aeruginosa* 27 株に対する本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法にしたがい、接種菌量 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml にて測定し、Cefazolin (以下 CEZ)²⁾ および Cefoxitin (以下 CFX)³⁾ の抗菌力と比較検討した。

2) 成 績

E. coli に対しては Fig. 2 に示すごとく、 10^6 cells/ml の接種菌量での本剤の MIC は $0.39\mu\text{g/ml}$ ～ $25\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $3.12\mu\text{g/ml}$ に認められ、CFX とほぼ同程度の抗菌力であり、CEZ より 2～3 管すぐれた抗菌力を示した。 10^6 cells/ml 接種菌量では Fig. 3 に示すように本剤の MIC は 27 株中 24 株が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 10^8 cells/ml と同様、CTT $\approx$ CFX > CEZ の順に良好

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



ファマイシン系抗生剤と同じく 7 α 位に methoxy 基を有するのが特徴である。本剤の抗菌力は既存のセファマイシン系抗生物質に比し、indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を示し、さらに β -lactamase に対しても安定で、従来のセファロsporin 耐性菌に対しても強い抗菌力を示すといわれている。また本剤静注後の血中半減期が今までの β -Lactam 系抗生物質の中で最も長いこと、そして体内においてほとんど

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CTT, CEZ and CFX (27 strains; 10⁸ cells/ml)

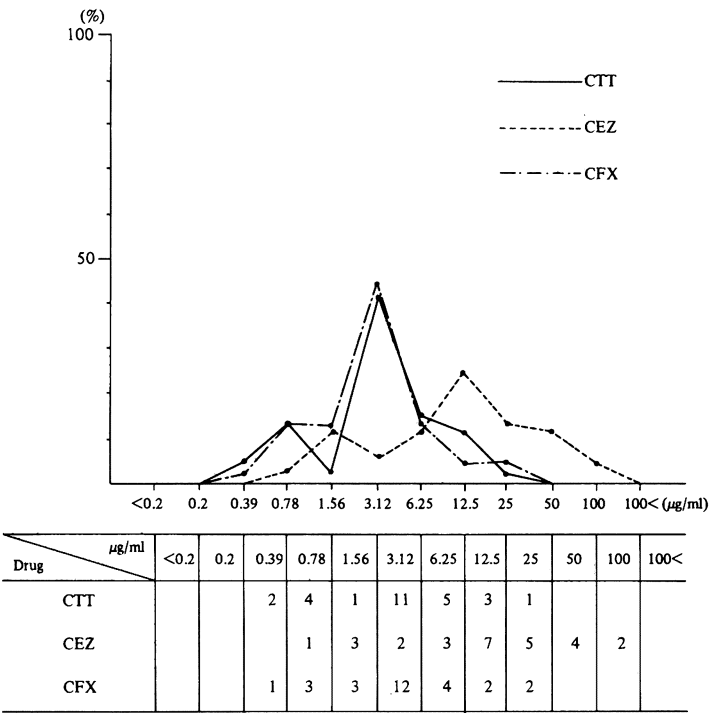


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CTT, CEZ and CFX (27 strains; 10⁶ cells/ml)

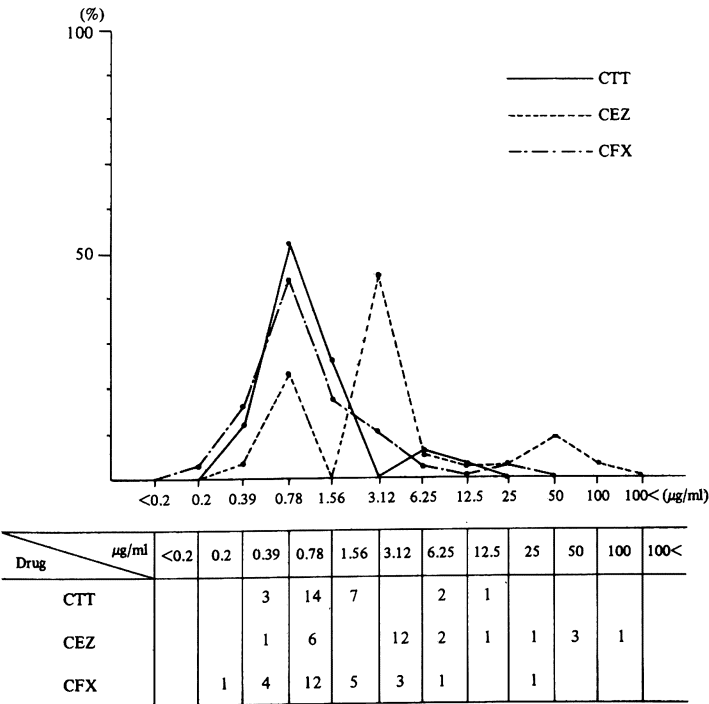


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. cloacae* to CTT, CEZ and CFX (13 strains; 10⁸ cells/ml)

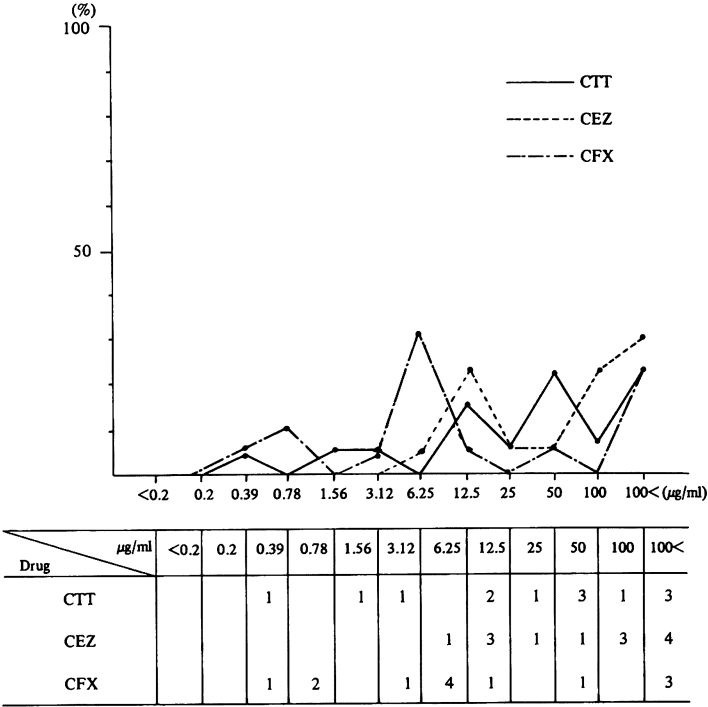


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. cloacae* to CTT, CEZ and CFX (13 strains; 10⁶ cells/ml)

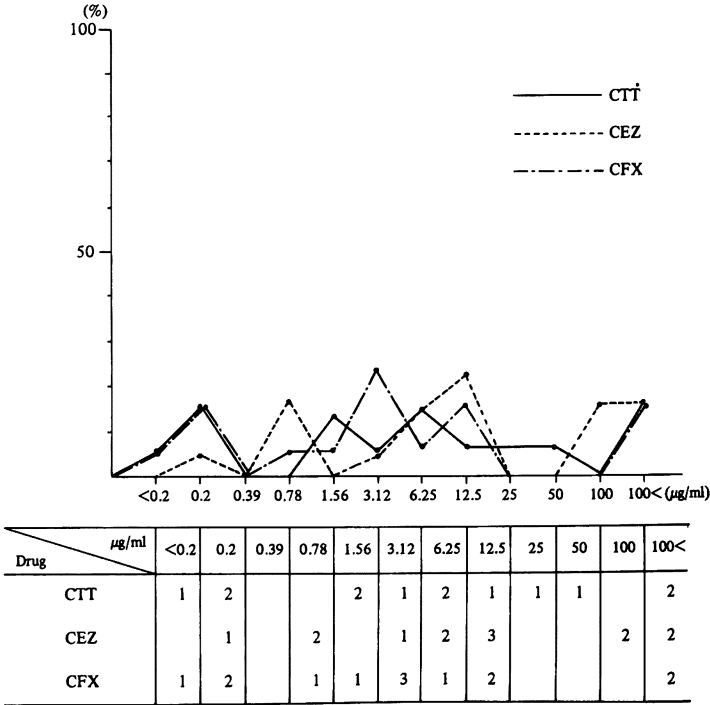


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. freundii* to CTT, CEZ and CFX (13 strains; 10⁸ cells/ml)

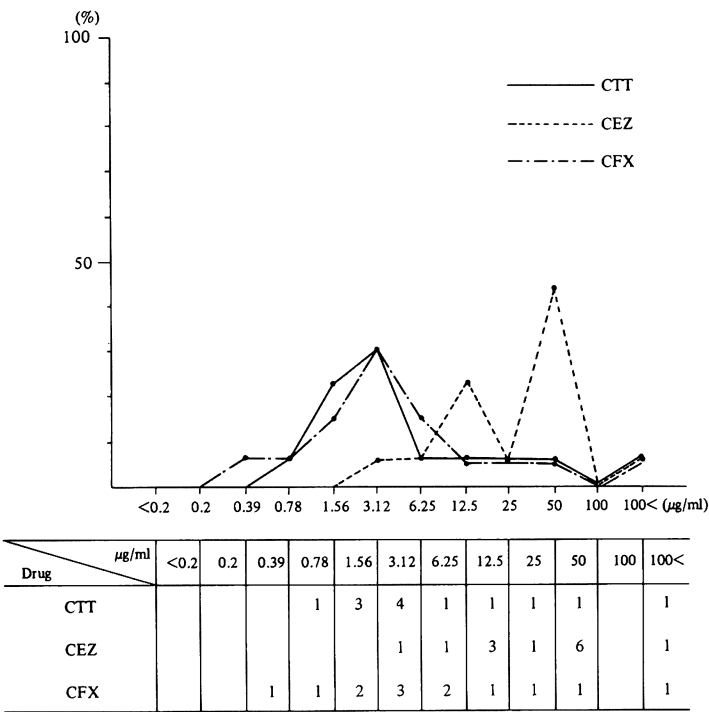


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. freundii* to CTT, CEZ and CFX (13 strains; 10⁶ cells/ml)

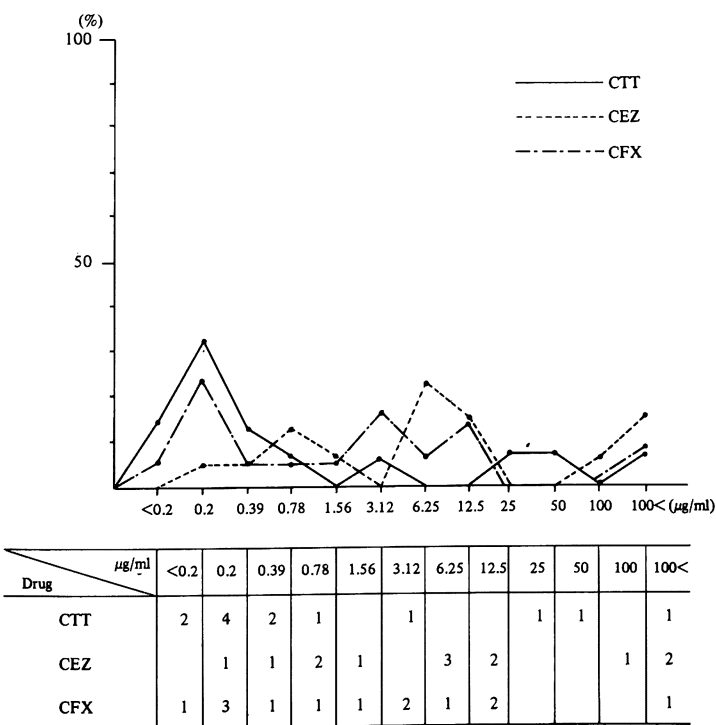


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* to CTT, CEZ and CFX (54 strains; 10^8 cells/ml)

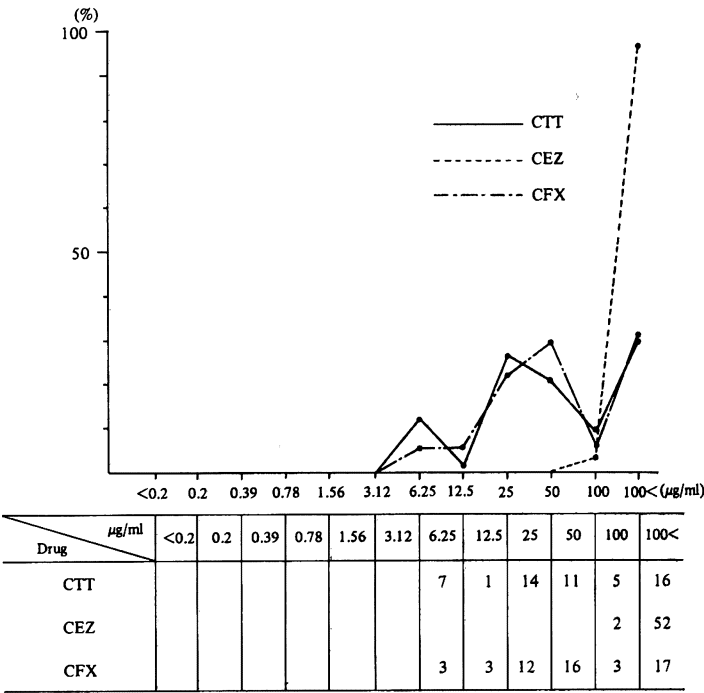


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* to CTT, CEZ and CFX (54 strains; 10^6 cells/ml)

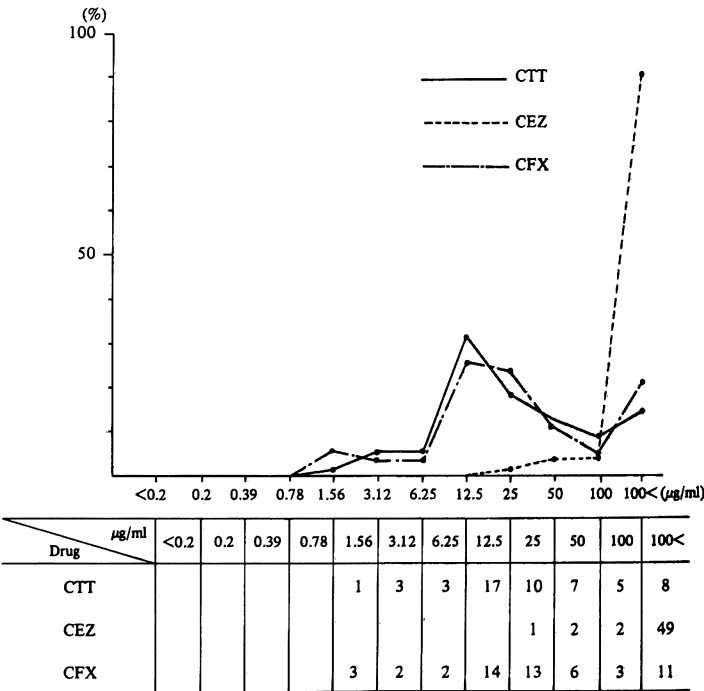


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* to CTT, CEZ and CFX (27 strains; 10⁸ cells/ml)

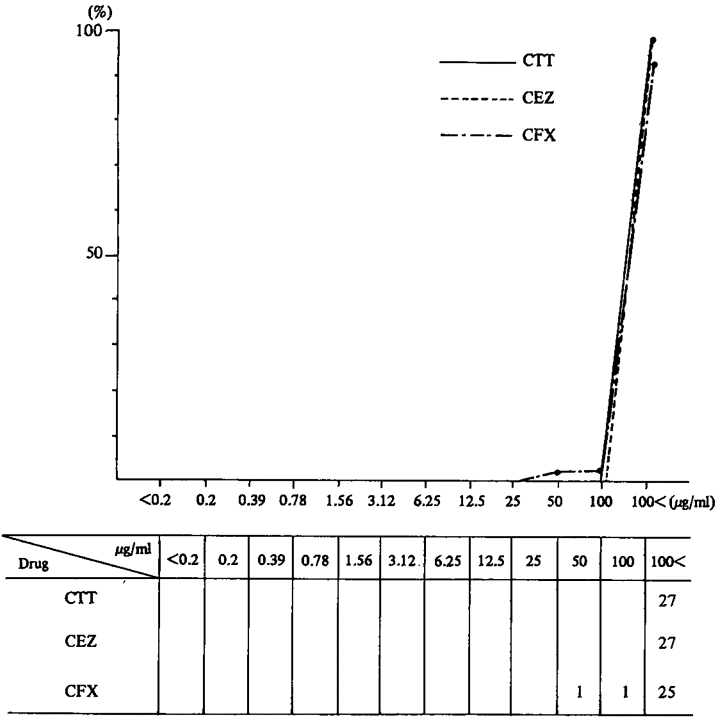
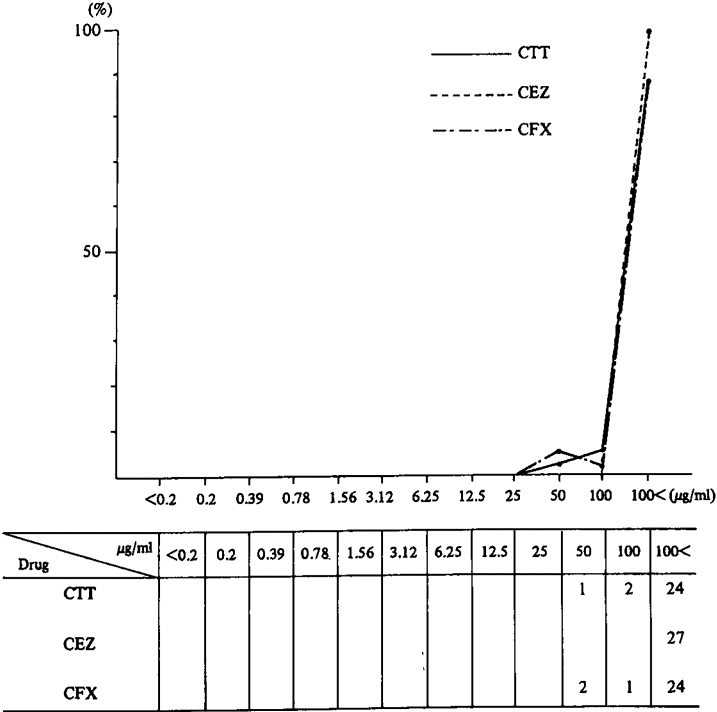


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* to CTT, CEZ and CFX (27 strains; 10⁶ cells/ml)



な抗菌力を示した。*E. cloacae* に対しては 10^6 cells/ml 接種菌量での本剤の MIC の分布は Fig. 4 に示すごとく、 $0.39\mu\text{g/ml} \sim >100\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、CEZ よりやや優れ、CFX よりやや劣った抗菌力を示したが、Fig. 5 に示すように 10^6 cells/ml の接種菌量での本剤の MIC は、 $<0.2\mu\text{g/ml} \sim >100\mu\text{g/ml}$ と分布の幅は広いが、13 株中 8 株が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その抗菌力は CEZ よりやや優れ、CFX とほぼ同程度の成績であった。*C. freundii* に対しては Fig. 6 に示すごとく、 10^6 cells/ml 接種菌量での本剤の MIC は、 $0.78\mu\text{g/ml} \sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $3.12\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEZ より 2～4 管すぐれた成績で、CFX とほぼ同程度の成績であった。 10^6 cells/ml 接種菌量では、Fig. 7 に示すごとく本剤の MIC のピークは $0.2\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEZ より 3～5 管すぐれ、CFX とほぼ同程度の成績であった。*S. marcescens* に対する本剤の MIC は Fig. 8 に示すごとく、 10^6 cells/ml 接種菌量で $6.25\mu\text{g/ml} \sim >100\mu\text{g/ml}$ の分布を示し、そのピークは $>100\mu\text{g/ml}$ と $25\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEZ より 3 管以上、CFX より 1 管程度すぐれた成績を示した。 10^6 cells/ml 接種菌量では Fig. 9 に示すように、本剤の MIC のピークは $12.5\mu\text{g/ml}$ で、CEZ より 4 管以上すぐれ、CFX とほぼ同程度の成績であった。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は Fig. 10 および Fig. 11 に示すように、他の 2 剤とほぼ同程度の分布を示し、 $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性株が 10^6 cells/ml 接種菌量で 100%、 10^6 cells/ml 接種菌量で 89%認められた。

2. 血中濃度、尿中濃度および尿中回収率

1) 方法

健康成人男子 3 名 (年齢 23 才～24 才、体重 $55\text{kg} \sim 65\text{kg}$) に本剤 500mg を 20% ブドウ糖 20ml に溶解し、約 3 分間かけて静注し体液内濃度を測定した。血中濃度は静注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間および 6 時間に測定し、尿中濃度および尿中回収率は投与後 0～1 時間尿、1～2 時間尿、2～4 時間尿および 4～6 時間尿を採取し測定し、投与後 6 時間までの尿中回収率を計測した。測定法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とし pH7.0 の普通寒天培地を試験培地とする薄層カップ法により測定した。なお血清検体の測定に際しては血清で希釈調製した標準曲線から、尿検体は 0.1M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) で適宜希釈調製した標準曲線から算出し計測した。

2) 成績

血中濃度は Table 1 および Fig. 12 に示すごとく投与 15 分後に平均値 $67\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、その後時間とともに漸減するも、その程度は緩徐であり、投与 4 時間後で $4.9\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後で $0.7\mu\text{g/ml}$ の平均血中濃度を

示した。尿中濃度および尿中回収率は Table 2 および Fig. 13 に示すように、投与後 1～2 時間尿に尿中濃度のピークが認められ、その平均値は $1,686\mu\text{g/ml}$ であった。投与 6 時間までの尿中回収率は平均 67.8% であった。

Fig. 12 Serum levels of CTT in 3 healthy male adults after intravenous injection (i.v. time = 3 min; Base 20% sugar 20 ml; CTT 500 mg)

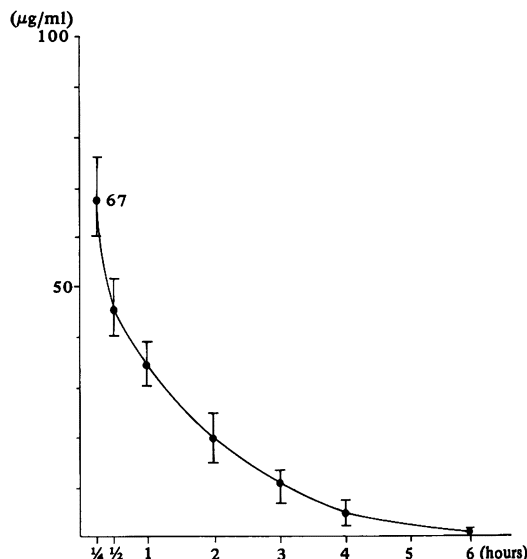


Fig. 13 Urinary excretion of CTT in 3 healthy male adults after intravenous injection (i.v. time = 3 min; Base 20% sugar 20 ml; CTT 500 mg)

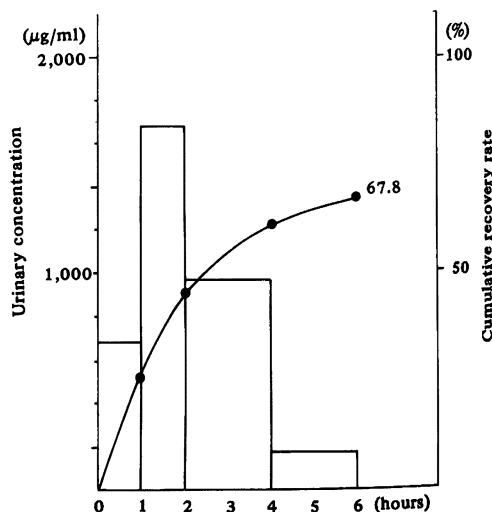


Table 1 Serum levels of CTT in 3 healthy male adults after intravenous injection
(i.v. time = 3 min; Base 20% sugar 20 ml; CTT 500 mg)

	Time after injection (hours)							
	0	1/4	1/2	1	2	3	4	6
T.Y. (55 kg)	0	75	52	38	24	13	7.2	1.1
S.T. (62 kg)	0	60	40	32	20	12	5.0	1.0
N.A. (65 kg)	0	66	45	30	14	7	2.6	n.d.
Mean	0	67	45.6	33.3	19.3	10.6	4.9	0.7

(n.d. = not detectable) (μg/ml)

Table 2 Urinary excretion of CTT in 3 healthy male adults after intravenous injection
(i.v. time = 3 min; Base 20% sugar 20 ml; CTT 500 mg)

	Time after injection (hours)				0 ~ 6 (cumulative %)
	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	
T.Y. (55 kg)	750 (μg/ml)	2,400	1,200	210	68.6
	66 (ml)	38	142	152	
	49.5 (mg)	91	170.4	31.9	
S.T. (62 kg)	880 (μg/ml)	1,740	1,100	240	69.5
	74 (ml)	56	128	184	
	65.1 (mg)	97.4	140.8	44.1	
N.A. (65 kg)	310 (μg/ml)	920	610	120	65.4
	172 (ml)	152	184	182	
	53.3 (mg)	139.8	112.2	21.8	
Mean (μg/ml)	646	1,686	970	190	67.8

臨床的検討

1. 対象患者

昭和55年1月より昭和55年11月までに神戸大学医学部附属病院および関連病院の泌尿器科に入院した患者のうち、複雑性尿路感染症30例について検討した。なお患者の年齢は18才～88才、性別では男性25例と女性5例であった。

2. 投与方法

1回0.5g 1日2回静注症例が18例、1回1g 1日2回静注症例が12例で、いずれも5日間連続投与した。総投与量は5g～10gであった。

3. 成績

効果判定はUTI薬効評価基準(第2版)⁴⁾に準じ行った。複雑性尿路感染症30例の概要はTable 3に示すごとくで、本剤投与による総合臨床効果はTable 4に示すように著効9例(30%)、有効8例および無効13例で有効率56.6%であった。疾患病態群別臨床効果はTable 5に示

すごとく、単独感染症例は24例(80%)でその有効率は62.5%であり、混合感染症例は6例(20%)で有効率は33.3%であった。群別での臨床成績は第1群17例で有効率52.9%、第2群3例で有効率66.6%、第3群1例で有効率100%、第4群3例で有効率100%、第5群5例で有効率20%、第6群1例で有効率100%を示し、カテーテル留置症例での有効率は、第1群および第5群合計して45.4%と低値を示した。

1日投与量別に臨床効果の成績を示したのがTable 6である。1日1g投与症例数は18例で、著効5例、有効4例で有効率50%であり、1日2g投与症例で、著効4例、有効4例で有効率66.6%であった。

分離菌別細菌学的効果はTable 7に示すように、*E. coli* 3株、*C. freundii* 5株、*P. mirabilis* 2株、*K. pneumoniae* 1株および*S. epidermidis* 1株はすべて消失した。また*S. marcescens*13株では11株が消失(消失率84.6%)、*E. cloacae* 3株中2株が消失、*S. faecalis* 4株中3株が消失した。しかし*P. aeruginosa* 3株はすべて

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	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	U.T.I.	Dr		
1	68	M	Chronic cystitis After ope. of r-renal tumor	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	✓	>50 0 ~ 4	<i>S. marcescens</i> (-)	>10 ⁵ (-)	Excellent	Excellent	(-)	(-)
2	58	M	Chronic cystitis After ope. of TURBT	(-)	VI	0.5 x 2	I.V.	5	(+) (-)	30 ~ 40 (-)	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁵ >10 ⁵ (-)	Excellent	Excellent	(-)	(-)
3	73	M	Chronic cystitis Urethral stricture	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	✓	30 ~ 40 30 ~ 40	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
4	88	M	Pyelonephritis After ope. of prostatectomy	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	✓	40 ~ 50 10 ~ 12	<i>K. pneumoniae</i> (-)	>10 ⁵ (-)	Moderate	Moderate	(-)	(-)
5	76	M	Chronic cystitis After ope. of prostatectomy	(-)	II	1 x 2	I.V.	5	(+) (-)	30 ~ 40 5 ~ 7	<i>S. marcescens</i> (-)	>10 ⁵ (-)	Moderate	Excellent	(-)	(-)
6	45	M	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	✓	20 ~ 30 15 ~ 18	<i>S. marcescens</i> <i>A. anitratus</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)	(-)
7	38	M	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	V	0.5 x 2	I.V.	5	✓	30 ~ 40 40 ~ 50	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
8	68	M	Chronic cystitis After ope. of TURBT	(-)	IV	0.5 x 2	I.V.	5	(+) (-)	30 ~ 40 (-)	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁵ (-)	Excellent	Excellent	(-)	(-)
9	71	M	Pyelonephritis Neurogenic bladder	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	✓	40 ~ 50 40 ~ 50	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
10	49	F	Pyelonephritis After ope. of vesico-vaginal fistula	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	✓	40 ~ 50 30 ~ 40	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
11	56	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	✓	30 ~ 35 (-)	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵ (-)	Excellent	Excellent	(-)	(-)
12	77	M	Chronic cystitis After ope. of TURP	(-)	II	1 x 2	I.V.	5	(+) (-)	40 ~ 50 10	<i>S. marcescens</i> (-)	>10 ⁵ (-)	Moderate	Moderate	(-)	(-)

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	U.T.I.	Dr		
13	76	M	Chronic cystitis B.P.H.	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	—	$\frac{30 \sim 35}{5 \sim 6}$	<i>C. freundii</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Moderate	Moderate	(—)	(—)
14	49	F	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	—	$\frac{25 \sim 30}{5 \sim 10}$	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	$\frac{>10^5}{10^4}$	Poor	Moderate	(—)	(—)
15	69	M	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	—	$\frac{40 \sim 50}{5 \sim 10}$	<i>S. marcescens</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Moderate	Moderate	(—)	(—)
16	68	M	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	—	$\frac{>50}{>50}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{>10^5}{>10^5}$	Poor	Poor	(—)	(—)
17	69	M	Chronic cystitis B.P.H.	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	—	$\frac{40 \sim 50}{5 \sim 10}$	<i>E. cloacae</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Moderate	Moderate	(—)	(—)
18	72	F	Pyelonephritis After ope. of uretero- cutaneousostomy	Ureter	V	0.5 x 2	I.V.	5	Fever Fever	$\frac{30 \sim 40}{30 \sim 40}$	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	$\frac{>10^5}{>10^5}$	Poor	Poor	(—)	(—)
19	81	M	Chronic cystitis Prostate tumor	(—)	IV	0.5 x 2	I.V.	5	(+) (—)	$\frac{30 \sim 40}{(-)}$	<i>E. coli</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Excellent	Excellent	(—)	(—)
20	81	M	Chronic cystitis After ope. of TURBT	(—)	IV	0.5 x 2	I.V.	5	—	$\frac{30 \sim 40}{5 \sim 8}$	<i>S. marcescens</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Moderate	Excellent	(—)	(—)
21	66	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	—	$\frac{45 \sim 50}{35 \sim 40}$	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{>10^5}{10^4}$	Poor	Poor	(—)	(—)
22	62	M	Chronic cystitis Prostate tumor	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	—	$\frac{25 \sim 30}{(-)}$	<i>S. marcescens</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Excellent	Excellent	(—)	(—)
23	81	F	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	—	$\frac{30 \sim 35}{0 \sim 4}$	<i>P. mirabilis</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Excellent	Excellent	(—)	(—)
24	18	M	Pyelonephritis After ope. of r-renal stone	(—)	III	1 x 2	I.V.	5	Fever (—)	$\frac{15 \sim 20}{(-)}$	<i>S. marcescens</i> (—)	$\frac{10^5}{(-)}$	Excellent	Excellent	(—)	(—)
25	55	M	Chronic cystitis Bladder tumor	Urethra	V	1 x 2	I.V.	5	—	++ $\frac{>10^5}{5 \sim 8}$	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i> (—)	$\frac{>10^5}{>10^5}$	Moderate	Excellent	(—)	(—)
26	64	M	Chronic cystitis After ope. of TURBT	Urethra	I	1 x 2	I.V.	5	—	$\frac{20 \sim 25}{(-)}$	<i>E. cloacae</i> (—)	$\frac{>10^5}{(-)}$	Excellent	Excellent	(—)	(—)

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose g x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	U.T.I.	Dr		
27	71	M	Chronic cystitis B.P.H.	Urethra	I	0.5 x 2	I.V.	5	///	30 ~ 40 25 ~ 30	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
28	84	M	Chronic cystitis After ope. of TURP	(-)	II	0.5 x 2	I.V.	5	(+) (-)	30 ~ 35 15 ~ 20	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	>10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
29	37	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Urethra	V	0.5 x 2	I.V.	5	///	50 ~ 60 50 ~ 60	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)
30	48	M	Cronic cystitis Neurogenic bladder	Urethra	V	0.5 x 2	I.V.	5	///	40 ~ 50 40 ~ 50	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵ 10 ⁵ >10 ⁵	Poor	Poor	(-)	(-)

U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

** Dr : Dr's evaluation

Before treatment
* After treatment

存続した。総計すると投与前の尿中分離菌株数は35株で、そのうち28株が消失し、細菌消失率は80%であった。また本剤投与終了後尿中出现菌種は Table 8 に示すごとくで、*P. aeruginosa* の6株が最も多く、ついで *S. marcescens* の4株であり、*P. cepacia*, *E. cloacae*, *A. anitratus* および *S. faecalis* が各々1株であった。

4. 副作用

本剤を入院患者30名および体内液内濃度測定時の健康成人男子3名に投与したところ、本剤によるものと思われる副作用は認められず、また本剤投与後の肝機能検査、腎機能検査および末梢一般血液検査において著しい異常値を示した症例も認められなかった(Fig. 14, 15)。

考 察

1972年米国の Merck Sharp & Dohme 社が、7 α 位に methoxy 基を導入したことにより β -lactamase に対して安定な性質をもったセファマイシン系抗生物質である CFX を開発した。それ以後、国内でも CMZ (CS-1170)⁹ や 7-ACA の骨格が Oxadethia cephem となり、7 α -methoxy 基をも有する LMOX⁹ が開発され、CFX および CMZ はすでに臨床医家にて使用されている。今回、山之内製薬中央研究所で開発された CTT は構造式上、7 α -methoxy 基を有することよりセファマイシン系抗生物質の範疇に属し、本剤の特徴は抗菌力の面では、既存のセファロsporin 剤耐性菌(インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* など)に対して強い抗菌力を持ち、 β -lactamase に対しても安定である。一方、吸・排面において血中半減期が今までのセファロsporin 系抗生剤の中で最も長い薬剤といわれている。また本剤はすでに国内にて数回の研究会、および第28回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて検討された。その席上、抗菌スペクトル、 β -lactamase に対する安定性、吸・排などの基礎的な面から既存のセファマイシン系抗生物質と比較検討され、さらに臨床成績および副作用についても検討された。私たちが本剤が尿路感染症に対してその有用性が期待できうと考え、基礎および臨床面から本剤の検討を行った。

本剤の臨床分離株に対する 10⁶cells/ml 接種菌量での抗菌力は、三橋の報告¹⁾によれば、*E. coli* では 0.2 μ g/ml ~ 0.39 μ g/ml に、*E. cloacae* では 12.5 μ g/ml に、インドール陽性 *Proteus* では 0.2 μ g/ml ~ 0.39 μ g/ml に、*C. freundii* では 0.2 μ g/ml ~ 0.39 μ g/ml に、*S. marcescens* では 1.56 μ g/ml ~ 6.25 μ g/ml に MIC のピークが認められた。私たちの成績では *E. coli* での MIC のピークは 0.78 μ g/ml で、報告より 1 ~ 2 管劣った成績で、CFX との抗菌力の強さは全国集計では CTT > CFX であったが、

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9	8	0	17 (56.6%)
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	0	0	6	6 (20.0%)
Unchanged	0	1	6	7 (23.4%)
Efficacy on pyuria	9 (30%)	9 (30%)	12 (40%)	Case total 30
Excellent	9 (30%)		Overall effectiveness rate 17/30 (56.6%)	
Moderate	8			
Poor	13			

Table 5 Overall clinical efficacy of CTT classified by type of infection

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	17 (56.6%)	5	4	8	52.9%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10.0%)	0	2	1	66.6%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (3.4%)	1	0	0	100.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (10.0%)	2	1	0	100.0%
	Sub total	24 (80.0%)	8	7	9	62.5%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (16.6%)	0	1	4	20.0%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (3.4%)	1	0	0	100.0%
	Sub total	6 (20.0%)	1	1	4	33.3%
Total		30 (100%)	9	8	13	56.6%

Table 6 Clinical effectiveness rate in different daily dosis

	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate
1g/day	5	4	9	50%
2g/day	4	4	4	66.6%

私たちの成績では CTT≒CFX であった。 *E. cloacae* では 6.25μg/ml に MIC のピークを認め、報告より 1～2 管すぐれた抗菌力を示した。 *C. freundii* では 0.2μg/ml にピークを認め、報告の 0.2μg/ml～0.39μg/ml に比し同様の成績であった。 *S. marcescens* では 12.5μg/ml にピークを認めたが、報告の 1.56μg/ml～6.25μg/ml に比し 2～3 管程度劣った成績であった。報告によればグラ

ム陰性桿菌における抗菌力の強さは CTT>CFX であったが、私たちの測定した菌種では CTT≒CFX であった。また私たちの成績から *P. aeruginosa* においては、その MIC 値が≧100μg/ml であったことより、本剤の *P. aeruginosa* を起炎菌とした尿路感染症での有用性は少ないものと考えられた。
本剤 500mg を健康成人男子 3 名に one shot 静注時の

Table 7 Bacteriological response to CTT in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. marcescens</i>	13	11 (84.6%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	3
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	5	5 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	3	2 (66.6%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
Total	35	28 (80%)	7

* Regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after CTT treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. marcescens</i>	4 (28.4%)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (42.8%)
<i>P. cepacia</i>	1 (7.2%)
<i>E. cloacae</i>	1 (7.2%)
<i>A. anitratus</i>	1 (7.2%)
<i>S. faecalis</i>	1 (7.2%)
Total	14 (100%)

*: Regardless of bacterial count

血中濃度は、投与15分後に平均67μg/mlで、齊藤の報告¹⁾の82.8±14.9μg/mlとほぼ同じ成績であり、6時間後までの尿中回収率も67.8%であり、報告の64.6±6.1%とほぼ同じ成績であった。血中半減期は私たちの成績では約2時間であり、全国集計の成績の3時間より短い成績であった。これは症例数が3例と少なかったためかと考えられる。血中半減期が既存のCFX、CMZに比し長いこと、および抗菌力がすぐれていることより、本剤は尿路感染症に対し有用と考えられる。

臨床成績についてまとめると、熊澤の泌尿器科領域における本剤の成績¹⁾によれば、尿路性器感染症397例中、著効81例、有効150例で有効率58.2%であった。そのうち単純性尿路感染症11例では著効6例、有効5例で有効率100%、複雑性尿路感染症361例では著効66例、有効137例で有効率55.7%であった。複雑性尿路感染症のうち膀胱炎は267例で、有効率52.1%、腎盂腎炎94例では有効率68.1%であった。私たちが30例の複雑性尿路感染症例に

対し本剤を投与して得られた成績は、著効9例、有効8例、無効13例で有効率は56.6%であり、熊澤の報告とはほぼ同じ成績であった。また全国集計での疾患別治療効果は、単独感染症で有効率63%、混合感染症で有効率43%であった。私たちの成績と比較すると、単独感染症ではほぼ同じ成績で、混合感染症ではやや高値を示した。疾患病態群別に比較してみると、基礎疾患の影響の大きいカテーテル留置群である1群および5群での有効率は、私たちの成績ではそれぞれ52.9%、20%であり、報告の成績と1群ではほぼ同じで、5群では報告より低値を示した。また1日投与量別臨床効果は、1g/日の18例で有効率50%、2g/日の12例で66.6%の成績で、報告と同じく投与量別によるdose responseがうかがわれた。

細菌学的効果においては*S. marcescens* 2株、*P. aeruginosa* 3株、*E. cloacae* 1株および*S. faecalis* 1株が持続した以外はすぐれた菌消失率を示した。全国集計でも本剤の*P. aeruginosa*での菌消失率が27.1%と低値を示したことにより、本剤は*P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌による尿路感染症に対し有用性のある薬剤といえる。

副作用については深谷の全国集計の報告¹⁾によると、1,356例中36例(発現率2.7%)ときわめて低値でその主な症状は発疹8例(0.6%)、発熱6例(0.4%)、悪心4例(0.3%)、下痢4例(0.3%)であった。1日投与量別にみると1g/日では662例中11例(1.7%)、2g/日では618例中25例(4.0%)と投与量が増えると副作用発現率も高くなる傾向が示唆された。私たちの経験した30症例および体内濃度測定時の健康成人3例において、本剤によるものと思われる副作用を呈した症例はなく、また投与後における血液一般、肝機能および総腎機能の異常値を示した症例は認められなかった。

Fig. 14 Liver function before and after CTT treatment

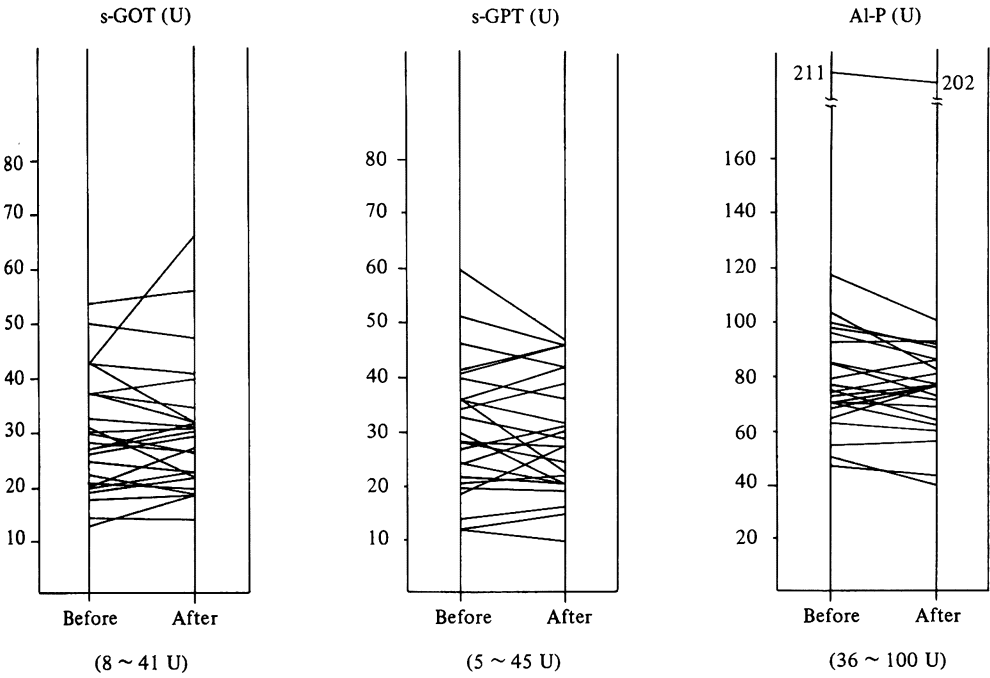
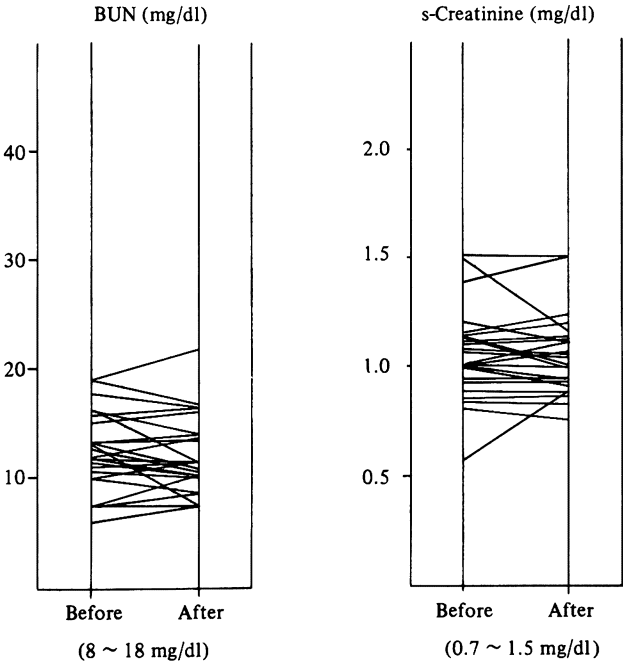


Fig. 15 Total renal function before and after CTT treatment



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) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用。Chemotherapy 18 : 749~756, 1970
- 3) 大前博志, 黒田泰二, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神襄次: 尿路感染症に対する Cefoxitin の応用。Chemotherapy 26(S-1) : 560~565, 1978
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 5) 日根野 卓, 山口欽也, 伊藤 登, 三田俊彦, 石神襄次: 泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床。Chemotherapy 26(S-5) : 487~500, 1978
- 6) 彦坂幸治, 羽間 稔, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における 6059-S の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7) : 808~819, 1980

CLINICAL APPLICATION OF CEFOTETAN (YM09330)
ON URINARY TRACT INFECTIONSYASUJI KURODA, HIROSHI OKADA, MASUYOSHI HARADA,
YASUNAGA OKADA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Cefotetan (CTT, YM09330), a new injectable cephamycin synthesized at the Central Research Laboratories of Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan, was tested for its antimicrobial activity against various clinically isolated microorganisms from patients, and for its absorption and excretion in 3 healthy subjects. Cefotetan was conducted to evaluate its efficacy and safety in the treatment of chronic, complicated urinary tract infections. All subjects had underlying urinary tract disease, and were suffering from complicated urinary tract infections, with pyuria of 10 or more white blood cells per high-power field and bacteriuria of 1×10^4 or more viable organisms per milliliter.

The results were summarized in the followings:

(1) Cefotetan showed same antimicrobial activity against *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* in comparison with cefoxitin.

In addition to, cefotetan showed more antimicrobial activity of 2 to 7 tubes against above those microorganisms in comparison with cefazolin.

(2) The healthy subjects were given a dose of 500 mg by intravenous injection approximately for 3 minutes. Maximum level of serum appeared at 15 minutes after the administration, and this mean value was 67 $\mu\text{g/ml}$. Recovery rate of urine was 67.8% within 6 hours after the administration.

(3) Cefotetan was applied to 30 cases with complicated urinary tract infections. Clinical effects were evaluated excellent in 9 cases, moderated in 8 cases and poor in 13 cases, and overall clinical effectiveness rate was 56.6%.

(4) There were no side effects and no abnormalities of laboratory findings in both patients and healthy subjects.