

Cefotetan (YM09330) の泌尿器科領域における基礎的および臨床的検討

石野外志勝・榎 知果夫・畑地康助・藤井元広・仁平寛己

広島大学医学部泌尿器科学教室

井川幹夫・相模浩二・平山多秋

国立呉病院泌尿器科

藤原英祐・中野 博

広島総合病院泌尿器科

要 旨

新しいセファマイシン系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) の基礎的および臨床的検討を行い以下の結論を得た。

抗菌力：尿路感染症患者分離菌株に対する Cefotetan の MIC を測定した。*E. coli* では Cefazolin (以下 CEZ とする) および Cefmetazole (以下 CMZ とする) に比較してはるかに優れた抗菌力を有し、*Serratia* では CMZ に比べ、2 管程度優れていた。*Pseudomonas* では CMZ および CEZ と同様に大部分が 100 μ g/ml 以上の耐性株であった。

吸収・排泄：腎機能正常の健康成人 2 名と内因性 Ccr 40 ml/min 以下の 2 名の腎機能低下例に対し本剤 0.5g 静注し、血中濃度と尿中排泄を測定した。静注 30 分後の血中濃度は正常群で 78 μ g/ml に対し、機能低下群では 106.4 μ g/ml と高値を示し、12 時間後の血中濃度は正常群で 4.1 μ g/ml、機能低下群では 19.5 μ g/ml の高濃度を維持していた。血中濃度の半減期はそれぞれ 2.7 時間、5.2 時間であった。尿中濃度では両群とも 6 時間まで 200 μ g/ml 以上の高濃度を維持し、6 時間までの尿中回収率は正常群で 51.2%、機能低下群では 25.7% であった。

臨床成績：複雑性尿路感染症に対し、本剤を 1 日 1 g 投与群 (26 例) と、1 日 2 g 投与群 (20 例) とで臨床効果を比較検討した。1 g 投与群では著効 5 例、有効 7 例で総合臨床効果は 46.2% であったが、2 g 投与群では著効 11 例、有効 8 例で総合臨床効果は 95.0% であった。投与前の分離菌の消失率は 1 g 投与群で 59.5%、2 g 投与群では 80% であった。

序 文

セフェム系製剤は各種感染症に対して広く用いられ、その有用性は高く評価されている。しかしながら尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症においては薬剤耐性菌の出現などその治療にあたって問題となってきた。

新しいセフェム系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) は、セファマイシン系に属し、 β -lactamase にきわめて安定で、従来のセファロsporin 系抗生剤に対し耐性を示すグラム陰性桿菌に対し、強い抗菌活性を有し、血中濃度の持続が長く、尿中への排泄も良好とされている¹⁾。

今回、我々は複雑性尿路感染症に対して CTT を使用したので、基礎的および臨床的検討を若干の考案とともに報告する。

基 礎 的 検 討

1. 抗 菌 力

1) 材料と方法

CTT の抗菌力の比較のため 1979 年 4 月から 1980 年 3 月までの広島大学医学部附属病院泌尿器科における尿路感染症患者尿から分離した *E. coli* 47 株、*Serratia* 35 株、*Pseudomonas* 27 株について CTT, CMZ および CEZ の MIC の測定結果を Table 1 に示した。MIC は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により接種菌量 10⁸/ml および 10⁹/ml にて測定した。

2) 結果 (Table 1)

E. coli 47 株においては接種菌量にかかわらず、CTT

のMICはほとんどが0.2 μ g/ml以下であった。またCMZおよびCEZはそれぞれ0.78 μ g/ml, 1.56 μ g/mlにpeakがみられ、CTTが*E. coli*に対し、CMZおよびCEZよりはるかに優れた抗菌力を示した。*Serratia* 35株では接種菌量にかかわらずCTTのMICは12.5 μ g/mlにpeakがみられた。しかしCEZに対するMICは接種菌量10⁸/mlで全株, 10⁶/mlでも94.3%の株が100 μ g/ml以上の耐性株であり、CMZのMICは接種菌量10⁸/mlで50 μ g/ml以上に、10⁶/mlでは12.5 μ g/mlと100 μ g/mlにpeakがみられた。CMZと比較してCTTは、接種菌量10⁸/mlで2~3段階優れているといえる。*Pseudomonas* 27株では接種菌量にかかわらずCEZは100 μ g/ml以上の耐性菌が9割以上であった。CTTとCMZはそれに対して若干優れていたが、いずれも大半の菌は100 μ g/ml以上の耐性株であった。感受性株についてみればCMZよりもCTTの方がやや抗菌力がまさる結果であった。

2. 吸収および排泄

1) 対象および方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科の入院患者で腎機能が低下している2名と健康成人2名である。腎機能は内因性クレアチニン・クリアランス(以下Ccrと略す)を指標にCcr 95~100ml/minの健康成人例をcontrolのGroup Iとし、Ccrが30.3~39ml/minの腎機能低下例をGroup IIとした。

CTT 0.5gを1回静注投与し、血中濃度は静注後0.5, 1, 1.5, 4, 6, 12時間に採血して測定し、尿中濃度および尿中排泄量は静注後0~1, 1~2, 2~4, 4~6時間の時間帯に採取した尿について測定した。測定は*E. coli* NIHJを検定菌とする厚手ペーパー・ディスク法で行い、標準曲線の作製には血中濃度は人血清を、尿中濃度はpH7.0, 0.1Mリン酸緩衝液を使用した。

2) 結果

① 血中濃度 (Table 2, Fig. 1)

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to CTT, CMZ and CEZ

Organisms (No. of strain)	Antibiotics	Inoculum size (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> (47)	CTT CMZ CEZ	10 ⁸	46 1	1 2	28	15	13	11	10	4	4	1	4
	CTT CMZ CEZ	10 ⁶	46 1	1 10	27	8	4	28	5	4	3	3	
<i>Serratia</i> (35)	CTT CMZ CEZ	10 ⁸	2 1		1	3	2	2	24				1
	CTT CMZ CEZ	10 ⁶	3		1	4	1	1	19	5		1	
<i>Pseudomonas</i> (27)	CTT CMZ CEZ	10 ⁸					1	3	4		3	4	19
	CTT CMZ CEZ	10 ⁶						1	5	2		1	18
									1	4	2		20
									2				25

Table 2 Serum levels of CTT after 0.5g intravenous injection

Group	Case	Age	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Serum levels (μ g/ml)						T _{1/2} (hr)
					0.5	1	1.5	4	6	12 (hr)	
I	A	31	61	100	82	71	53	21.5	13.5	3.4	2.5
	B	26	62	95	74	59	46	25.5	12.5	4.7	2.9
II	C	71	50	39	116	79	68	51	33	20	5.0
	D	65	58	30.3	96.8	77.2	54	40	32.5	18.9	5.4

Group I に対する 0.5g の 1 回静注では注射後30分の値は 78 ± 4 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) $\mu\text{g/ml}$ で, 注射後12時間においては $4.1 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であり, 半減期は 2.7 ± 0.2 時間であった。Group II では, 注射後30分の値は $106.4 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ と Group I に比べて高かった。12時間後での血中濃度も $19.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ と Group I より高濃度を示し, 半減期も 5.2 ± 0.2 時間と Group I の約 2 倍に延長していた。

② 尿中濃度と尿中回収率 (Table 3, Fig. 2)

Group I の尿中濃度は 1 時間以内に $2,032 \pm 268 \mu\text{g/ml}$ の高濃度となり, 以後漸減するが, 注射後 4 ~ 6 時間においても $528 \pm 257 \mu\text{g/ml}$ の比較的高い濃度を維持していた。6 時間までの尿中回収率は $51.2 \pm 1.7\%$ であった。Group II では尿中濃度の peak は 1 例では 1 ~ 2 時間, 他の 1 例では 2 ~ 4 時間の時間帯にみられ, その最高濃度もそれぞれ $470, 660 \mu\text{g/ml}$ と低かった。注射後 6 時間までの尿中回収率は $25.7 \pm 1.5\%$ であり, Group I

に比べ, 回収率は 1/2 に低下した。

臨床的検討

1. 対象および方法

対象は 1980 年 2 月から 1980 年 9 月までの広島大学医学部附属病院, 国立呉病院, 広島総合病院の泌尿器科における入院患者で男子 39 名, 女子 7 名, 計 46 名である。いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。男子は中間尿ならびにカテーテル尿, 女子はカテーテル尿を採取し, その定量培養法によって細菌数が $10^4/\text{ml}$ 以上を認めたものである。CTT の投与方法によって 3 群に分け, Group 1 は男子 24 例, 女子 2 例, 計 26 例で, 1 回 0.5g, 1 日 2 回, Group 2 は男子 6 例, 女子 2 例, 計 8 例で, 1 回 1g, 1 日 2 回, Group 3 は男子 9 例, 女子 3 例, 計 12 例で, 1 回 0.5g, 1 日 4 回をいずれの Group でも生理食塩水 20ml に溶解して静注投与した。投与前後で尿検査, 尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を

Fig. 1 Serum levels of CTT after 0.5 g intravenous injection

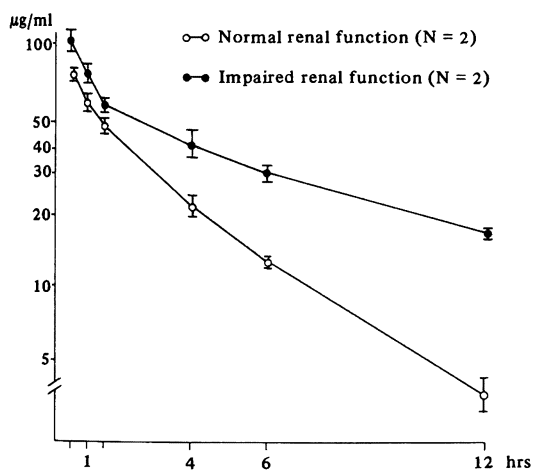


Fig. 2 Urinary concentration of CTT after 0.5 g intravenous injection

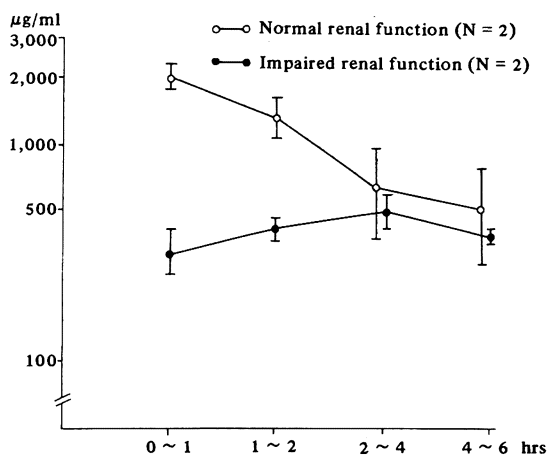


Table 3 Urinary levels and excretions of CTT after 0.5g intravenous injection

Group	Case	Age	Ccr (ml/min)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery rate 0 ~ 6 hr (%)
				0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6 (hr)	
I	A	31	100	1,765 (95.3)*	1,075 (64.5)	360 (51.8)	270 (36.2)	49.5
	B	26	95	2,300 (96.6)	1,625 (68.3)	945 (60.5)	785 (39.3)	52.9
II	C	71	39	253 (18.2)	470 (18.8)	425 (63.8)	400 (20)	24.2
	D	65	30.3	420 (35.3)	380 (30.4)	660 (44.9)	405 (25.1)	27.1

* Numbers in parentheses indicate mg of CTT excreted in urine

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U T I group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species	Bacteriuria*		Evaluation (UTI criteria)	Side effect
						Dose gX/day	Route	Duration (day)				Count	MIC (10 ⁵)		
(Group 1)															
1	47	M	Cystitis After TUR-P	+ (Urethra)	G-5	0.5 X 2	iv	5	—	++ 5 ~ 6	<i>Serratia</i> (-) <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	25 800	Poor	(-)
2	78	M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	—	+++ 5 ~ 7	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>800	Poor	(-)
3	71	M	Chr. cystitis BPH	+ (Urethra)	G-1	0.5 X 2	iv	5	—	20 ~ 30 10 ~ 15	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ 10 ⁴	12.5	Poor	(-)
4	68	M	Cystitis After prostatectomy	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	+++ +++	<i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁵	<0.2 0.78 >800 100	Poor	(-)
5	74	M	Chr. cystitis Bladder tumor	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	+++ 26 ~ 30	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Klebsiella</i> (-)	10 ⁵ 10 ³ 10 ⁴	800 <0.2	Poor	(-)
6	74	M	Cystitis After prostatectomy	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	++ ++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	>10 ⁵ 10 ⁵ >10 ⁵ 10 ²	>800 >800 6.25	Poor	(-)
7	71	M	Chr. cystitis Urethral stricture	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	++ ++	<i>P. mirabilis</i> (-) <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁵	<0.2 >800	Poor	(-)
8	73	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	+ -	+++ ++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁵ 10 ⁵	1.56	Poor	(-)

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symp- toms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation (UTI criteria)	Side effect	
						Dose gx/day	Route	Duration (day)			Species	Count			MIC (10 ⁶)
9	84	M	Chr. cystitis Bladder tumor	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	+ +	+++ +++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁴ > 10 ⁵	3.13 6.25	Poor	(-)
10	67	M	Cystitis After TUR-Bt	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	+++ +++	<i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ³ 10 ⁴	6.25 25 12.5 > 100	Poor	(-)
11	68	M	Cystitis After prostatectomy	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+ +	+++ +++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁴ 10 ⁴	< 0.2 > 100	Moderate	(-)
12	67	M	Cystitis After prostatectomy	-	G-2	0.5 X 2	iv	5	+ -	+++ +++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ²	> 100 > 100	Moderate	(-)
13	75	M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	- -	11 ~ 15 -	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	800 > 800	Moderate	GOT ↑ GPT ↑
14	75	M	Chr. cystitis BPH	+ (Urethra)	G-1	0.5 X 2	iv	5	- -	+++ 10 ~ 22	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.39	Moderate	(-)
15	70	M	Chr. pyelonephritis Renal stone	-	G-3	0.5 X 2	iv	5	+ +	++ ++	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁴ 10 ³	100	Moderate	(-)
16	82	M	Chr. cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 2	iv	5	- -	++ ++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	> 10 ⁵ 10 ⁵	> 1,600	Poor	(-)
17	73	M	Chr. cystitis BPH	+ (Urethra)	G-5	0.5 X 2	iv	5	- -	++ -	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	> 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	1,600 6.25	Poor	(-)
18	76	M	Cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 2	iv	5	- -	++ +++	<i>P. putida</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	100	Poor	(-)
19	73	M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	- -	+++ -	<i>Serratia</i> (-)	> 10 ⁵	6.25	Excellent	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation (UTI criteria)	Side effect
						Dose gX/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)		
20	76	M	Cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 2	iv	5	+	10 ~ 12 15 ~ 20	<i>Klebsiella</i> (-)	10 ⁵	<0.2	Moderate	(-)
21	44	F	Chr. pyelonephritis Renal stone	-	G-3	0.5 X 2	iv	5	-	++ -	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	<0.2	Excellent	(-)
22	60	M	Chr. cystitis Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	0.5 X 2	iv	5	-	++ 2 ~ 3	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> sp. (-)	>10 ⁵ >10 ⁵	800 0.78	Excellent	(-)
23	84	M	Chr. cystitis After prostatectomy	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	+	++ ++	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> (-)	10 ⁵ 10 ⁴	<0.2 <0.2	Moderate	(-)
24	67	M	Chr. pyelonephritis BPH	-	G-3	0.5 X 2	iv	5	-	10 ~ 12 -	<i>Serratia</i> (-)	10 ⁶	1.56	Excellent	(-)
25	85	M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	0.5 X 2	iv	5	+	++ -	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	1.56	Excellent	(-)
26	64	F	Chr. cystitis Bladder stone	-	G-6	0.5 X 2	iv	5	-	2 ~ 3 -	<i>E. coli</i> (-) <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ 10 ⁴ >10 ⁵	<0.2 >800	Poor	(-)
(Group 2) 27	74	M	Chr. cystitis Bladder tumor	-	G-4	1 X 2	iv	5	+	+++ 2 ~ 3	<i>P. aeruginosa</i> (-)	>10 ⁵		Excellent	
28	76	M	Cystitis After TUR-P	-	G-2	1 X 2	iv	5	-	++ -	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵	100	Excellent	(-)
29	78	M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	1 X 2	iv	5	+	+++ -	<i>Pseudomonas</i> sp. (-)	10 ⁵	<0.2	Excellent	Plate- let ↓
30	87	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	1 X 2	iv	5	-	++ -	<i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁵	1,600	Excellent	(-)

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Species	Bacteriuria*		Evaluation (UTI criteria)	Side effect
						Dose gX/day	Route	Duration (day)				Count	MIC (10 ⁶)		
31	46	F	Chr. pyelonephritis Renal stone	-	G-3	1 X 2	iv	5	-	15 ~ 20	<i>Streptococcus</i> sp. (-)	10 ⁴		Excellent	(-)
32	81	M	Chr. cystitis After TUR-P	-	G-2	1 X 2	iv	5	-	10 ~ 15 10 ~ 15	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	> 10 ⁵ 10 ²		Moderate	(-)
33	52	M	Chr. cystitis After TUR-P	-	G-2	1 X 2	iv	5	-	10 ~ 15	<i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁴		Excellent	(-)
34	55	F	Chr. pyelonephritis Renal stone	-	G-3	1 X 2	iv	5	-	+++ 20 ~ 25	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁴	< 0.2	Moderate	(-)
(Group 3)															
35	47	M	Cystitis Urethral stricture	-	G-4	0.5 X 4	iv	5	+	+++ 3 ~ 5	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	1.56	Excellent	(-)
36	87	M	Chr. cystitis BPH	-	G-2	0.5 X 4	iv	5	+	++ ++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ²	> 1,600	Moderate	(-)
37	35	M	Chr. cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 4	iv	5	-	5 ~ 8	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ²	> 800	Moderate	(-)
38	63	F	Chr. pyelonephritis Urethral stone	-	G-3	0.5 X 4	iv	5	+	++ ++	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁴	< 0.2	Moderate	(-)
39	41	M	Cystitis Urethral injury	+	G-1	0.5 X 4	iv	5	+	10 ~ 12	<i>Serratia</i> (-)	> 10 ⁵	50	Excellent	(-)
40	76	F	Acute pyelonephritis Cutaneous- ureterostomy	+	G-1	0.5 X 4	iv	5	+	++ -	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	> 10 ⁵ 10 ⁴	25	Poor	(-)
41	78	M	Chr. cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 4	iv	5	+	+++ +++	<i>P. mirabilis</i> (-)	> 10 ⁵	0.78	Moderate	(-)
42	79	M	Acute pyelonephritis Bladder tumor	-	G-6	0.5 X 4	iv	5	+	++ -	<i>Klebsiella</i> <i>Candida</i> (-)	> 10 ⁵	< 0.2	Excellent	(-)

Table 4 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U T I group	Treatment			Symp- toms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation (UTI criteria)	Side effect
					Dose gX/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)		
43	74 M	Cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 4	iv	5	+ +	++ ++	<i>Serratia</i> (-)	10 ⁴	0.39	Moderate	(-)
44	26 F	Acute pyelonephritis Urethral stone	-	G-3	0.5 X 4	iv	5	+ -	++ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	0.39	Excellent	(-)
45	76 M	Cystitis After TUR-P	-	G-2	0.5 X 4	iv	5	- -	++ -	<i>Serratia</i> (-)	>10 ⁵	25	Moderate	(-)
46	68 M	Chr. cystitis BPH	-	G-4	0.5 X 4	iv	5	- -	3~4 -	<i>Pseudomonas sp.</i> (-)	10 ⁴	12.5	Excellent	(-)

Before treatment
* After treatment

行い、副作用についてはCTT静注にもとづくと思われるアレルギー症状に留意するとともに、治療に伴う末梢血液像、血小板、肝機能および腎機能の変動をみた。

臨床効果はUTI研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準²⁾により判定した。

2. 成績

複雑性尿路感染症例に対するCTT使用による治療成績をTable 4に一括表示した。

1) 膿尿および細菌尿に対する効果 (Table 5, 6)

Group 2 および 3 は効果に差を認めなかったので一括してTable 6に示した。Group 1 では治療による膿尿の推移は正常化7例(26.9%)、改善4例(15.4%)、不変15例(57.7%)であった。細菌尿では陰性化9例(34.6%)、減少2例(7.7%)、菌交代3例(11.5%)、不変12例(46.2%)であった。Group 2, 3 では膿尿の正常化12例(60%)、改善2例(10%)、不変6例(30%)であった。細菌尿では16例(80%)に菌の陰性化が認められ、減少3例(15%)、不変1例(5%)で、菌交代はなかった。

2) 総合臨床効果 (Table 5, 6)

Group 1 では著効5例(19.3%)、有効7例(26.9%)、無効14例(53.8%)で有効率は46.2%であった。Group 2, 3 では著効11例(55%)、有効8例(40%)、無効1例で有効率は95%と非常に優れた臨床効果であった。

3) 疾患病態群別治療効果 (Table 7, 8)

疾患別総合有効率はGroup 1の単独感染では15例中9例(60%)と良好であったが、混合感染は11例中3例(27.3%)と不良であった。Group 2, 3 では混合感染は有効であった1症例のみで、単独感染は19例中18例(94.7%)と非常に良好な有効率であった。Group 1をさらに小さく群別して検討すると混合感染を除けば、各群ともいずれも50%以上の有効率であった。

4) 細菌学的効果 (Table 9, 10)

治療前に分離し得た起炎菌はGroup 1では37株で、*Serratia*と*S. faecalis*が8株と最も多く、ついで*E. coli*と*Pseudomonas*属の6株であった。Group 2, 3では*Pseudomonas*属が5株と最も多く、ついで*Serratia*と*S. faecalis*が4株認められた。分離菌株が2株以下の菌種を除き検討を加えると、Group 1において投与後の菌消失率が最も良かったものは*E. coli* 6株、*Klebsiella* 4株で全株消失した。逆に菌消失率が不良であったのは*S. faecalis*で8株中1株(12.5%)のみ消失した。*Serratia*と*Pseudomonas*属に対しても比較的良好で消失率は50%であった。Group 2, 3ではGroup 1で細菌学的効果の低かった*S. faecalis*において4株中3株(75%)に消失がみられ、その他の菌株でも60%以上の良好な消失率であった。

Table 5 Overall clinical efficacy of CTT in complicated UTI
0.5 g × 2/day, 5 Days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	5	1	
Decreased			2	2 (7.7%)
Replaced	1		2	3 (11.5%)
Unchanged	1	3	8	12 (46.2%)
Efficacy on pyuria	7 (26.9%)	4 (15.4%)	15 (57.7%)	Case total 26
Excellent	5 (19.3%)		Overall effectiveness rate 12 / 26 (46.2%)	
Moderate	7 (26.9%)			
Poor	14 (53.8%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of CTT in complicated UTI
1 g × 2/day and 0.5 g × 4/day, 5 Days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	11	1	
Decreased		1	2	3 (15%)
Replaced				
Unchanged	1			1 (5%)
Efficacy on pyuria	12 (60%)	2 (10%)	6 (30%)	Case total 20
Excellent	11 (55%)		Overall effectiveness rate 19 / 20 (95%)	
Moderate	8 (40%)			
Poor	1 (5%)			

Table 7 Overall clinical efficacy of CTT in each group
0.5 g × 2/day, 5 Days treatment

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	2		1	1	1/2 (50%)
	2nd group	4		2	2	2/4 (50%)
	3rd group	3	2	1		3/3 (100%)
	4th group	6	2	1	3	3/6 (50%)
	Sub total	15	4	5	6	9/15 (60%)
Mixed infection	5th group	3	1		2	1/3 (33.3%)
	6th group	8		2	6	2/8 (25%)
	Sub total	11	1	2	8	3/11 (27.3%)
Total		26	5	7	14	12/26 (46.2%)

Table 8 Overall clinical efficacy of CTT in each group
1 g x 2/day and 0.5 g x 4/day, 5 Days treatment

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	3	2		1	1/3 (33.3%)
	2nd group	7	2	5		7/7 (100%)
	3rd group	4	2	2		4/4 (100%)
	4th group	5	4	1		5/5 (100%)
	Sub total	19	10	8	1	18/19 (94.7%)
Mixed infection	5th group	0				
	6th group	1	1			1/1 (100%)
	Sub total	1	1			1/1 (100%)
Total		20	11	8	1	19/20 (100%)

Table 9 Bacteriological response to CTT in complicated UTI

0.5 g x 2/day, 5 Days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	2 (50%)	2
<i>Klebsiella</i>	4	4 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i>	8	4 (50%)	4
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. faecalis</i>	8	1 (12.5%)	7
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
Total	37	22 (59.5%)	15

Table 10 Bacteriological response to CTT in complicated UTI

1 g x 2/day and 0.5 g x 4/day, 5 Days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	3	2 (66.7%)	1
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100%)	
<i>Serratia</i>	4	3 (75%)	1
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	20	16 (80%)	4

Table 11 Strains appearing after CTT treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	3 (60%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (20%)

他方、投与後出現細菌としては *S. faecalis* 3株、*Pseudomonas* 属2株の計5株であった (Table 11)。

これらの治療前に分離した起炎菌の MIC と細菌学的効果との関係を見ると、Group 1 の37株では、全株消失した *E. coli* と *Klebsiella* は MIC がすべて 1.56 μ g/ml 以下であった。逆に消失率の低かった *S. faecalis* は全株 100 μ g/ml 以上の耐性菌であった。菌種にかかわらず、MIC の低いものほど消失率が良い傾向が認められた (Table 12)。Group 2, 3 においても同様の傾向がみられ、治療後も存続した3株中2株は MIC が 100 μ g/ml 以上の耐性菌であった (Table 13)。

副作用に関してはアレルギー様症状を呈したものは1例もなく、Group 1 で GOT, GPT の上昇を2例に、Group 2 で血小板の軽度減少を1例に認めた (Table 14)。

考 案

複雑性尿路感染症の起炎菌として、従来のペニシリン系、セファロスポリン系に対する耐性菌の増加が目ざれている²⁾。

今回使用した CTT はセファマイシン系に属する抗生物質であり、 β -lactamase に安定で、セファロスポリン系に対し耐性を示すグラム陰性菌に強い抗菌活性を有する

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in CTT treatment

0.5 g × 2/day, 5 Days treatment

Isolates	MIC (μg/ml)			Inoculum size 10 ⁶ cells/ml				Total	
	≤1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>P. aeruginosa</i>								1/2	1/2
<i>Pseudomonas</i> sp.					0/1			2/3	2/4
<i>Klebsiella</i>	4/4								4/4
<i>P. mirabilis</i>	1/1								1/1
<i>Serratia</i>	2/3	0/1	1/3		1/1				4/8
<i>E. coli</i>	6/6								6/6
<i>S. faecalis</i>								1/8	1/8
<i>S. epidermidis</i>			1/1	1/1					2/2
<i>Enterobacter</i>	1/1						0/1		1/2
Total	14/15 (93.3%)	0/1 (0%)	2/4 (50%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)		0/1 (0%)	4/13 (30.7%)	22/37 (59.5%)

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in CTT treatment

1 g × 2/day and 0.5 g × 4/day, 5 Days treatment

Isolates	MIC (μg/ml)			Inoculum size 10 ⁶ cells/ml				Not done	Total	
	≤1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>P. aeruginosa</i>								0/1	1/1	1/2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1/1			1/1					0/1	2/3
<i>Klebsiella</i>	1/1									1/1
<i>P. mirabilis</i>	3/3									3/3
<i>Serratia</i>	1/1				1/2	1/1				3/4
<i>E. coli</i>	2/2									2/2
<i>S. faecalis</i>								1/2	2/2	3/4
<i>S. epidermidis</i>							1/1			1/1
Total	8/8 (100%)			1/1 (100%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/3 (33.3%)	3/4 (75%)	16/20 (80%)

とされている¹⁾。我々の成績では、本剤の *Pseudomonas* に対する MIC は大半が 100 μg/ml 以上の耐性菌であったが、CEZ, CMZ よりは若干優れていた。*E. coli* および *Serratia* に対してはいずれも大半は低い MIC を示し、CEZ ならびに CMZ と比べてあきらかに強い抗菌力を示した。

吸収および排泄面では腎機能正常例において 0.5g 静注投与後 30 分の血中濃度は 78 μg/ml を示し、6 時間後においても 12.5~13.5 μg/ml と比較的高濃度を維持し、半減期は 2.5~2.9 時間と従来の β-Lactam 系抗生剤の中では比較的長かった。尿中濃度は注射後 1 時間以内に最高濃度となり、4~6 時間後でも 528 ± 257 μg/ml の高濃度を保っている。6 時間までの回収率は 49.5~52.9% で

あった。これを CMZ 0.5g 静注投与時における吸収・排泄の報告²⁾と比較すると、CMZ では注射後 6 時間では血中よりほとんど消失し、半減期は 1.1~1.2 時間、注射後 4~6 時間の尿中濃度は 150~230 μg/ml、6 時間までの尿中回収率は 56.2~67.8% となっており、CTT が比較的高い血中および尿中濃度を長時間維持するという特徴を持ち、尿路感染症に対する抗生剤としては有用であると考えられた。

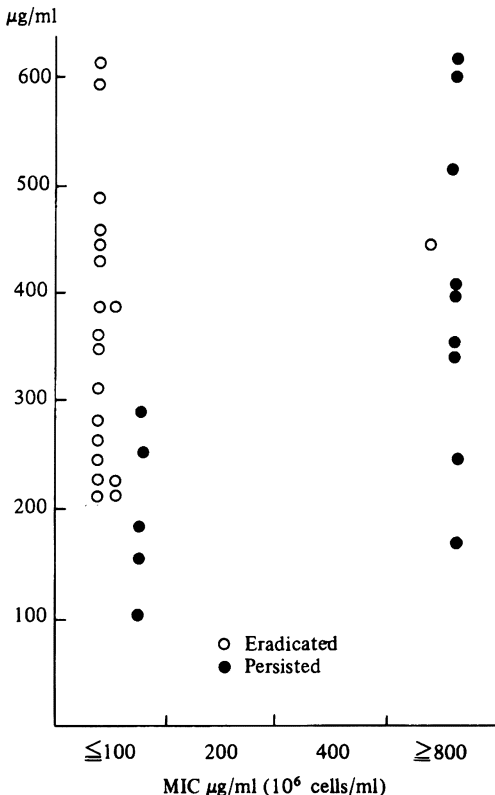
腎機能障害例における CTT の 0.5g 静注投与では 30 分値は腎機能正常例よりも若干高値ではあったがその値は 106 μg/ml で、毒性を示す値とは考えられない。静注後 12 時間では血中濃度は 18.9~20 μg/ml と腎機能正常例と比較して高濃度を維持し、半減期も 5.0~5.4 時間と 2

Table 14 Changes in laboratory test results

Item	Total no. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	46	37 (80.5%)	2 (4.3%)	5 (10.9%)	2 (4.3%)	0	0
Hb	46	37 (80.5%)	2 (4.3%)	5 (10.9%)	2 (4.3%)	0	0
Ht	46	37 (80.5%)	2 (4.3%)	5 (10.9%)	2 (4.3%)	0	0
WBC	46	35 (76.1%)	6 (13.0%)	5 (10.9%)	0	0	0
Platelet	46	44 (95.8%)	0	1 (2.1%)	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)
GOT	46	40 (87.0%)	0	4 (8.7%)	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)
GPT	46	41 (89.2%)	0	3 (6.5%)	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)
ALP	46	41 (89.2%)	0	4 (8.7%)	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)
BUN	46	40 (87.0%)	1 (2.1%)	5 (10.9%)	0	0	0
Cr	46	43 (93.5%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
Total	460	395 (85.9%)	13 (2.8%)	40 (8.7%)	6 (1.3%)	6 (1.3%)	6 (1.3%)
Deterioration cases						5	3 (6.5%)

- * A: Within normal range
 B: Improved
 C: Abnormal value (no deterioration)
 D: Abnormal value (deterioration)
 E: Deterioration from normal range

Fig. 3 Urinary levels (4 ~ 6 hrs) of CTT as correlated to MICs of organisms and bacteriological response



倍に延長したので、長期間投与例についての体内蓄積に関する追求が今後必要である。他方尿中回収率は24.2~27.1%と悪かったが、本剤投与後4~6時間の尿中濃度は400 μ g/ml以上を示し、中等度腎機能低下例に対し本剤0.5g投与で起炎菌のMICを上回り十分に臨床効果が期待できると考えられた。

臨床効果では、本剤1回0.5g、1日2回静注投与のGroup 1では有効率46.2%で全国集計の報告52.7%¹⁾に比べてやや低かったが、1回0.5g、1日4回あるいは1回1g、1日2回静注投与のGroup 2, 3では有効率は95%と大変良好な効果を示した。このGroup 1とGroup 2, 3との間の有効率の差は1つには1日投与量の差であり、またGroup 2, 3に混合感染が1例しかなかったことによる差などが考えられる。したがって良好な臨床効果を期待するためには1日投与量の増大が考えられるが本剤を使用する際、腎機能低下例での血中半減期の延長など考え合わせると、腎機能障害の程度を加味した投与量、投与間隔などについて検討する必要がある。

CTTの起炎菌に対するMICと菌消失率との関係では、MICが100 μ g/ml以下の起炎菌の消失率は全症例で約80%であり、MICが100 μ g/mlより上のは消失率31.1%であった。

またGroup 1において起炎菌のMICと尿中濃度との関係を見ると(Fig. 3)、尿中濃度はCTT0.5g投与後4~6時間でも全例100 μ g/ml以上の高濃度を維持してお

り、尿中濃度が起炎菌の MIC を上まわった23例中18例(78.3%)に細菌の消失がみられ、尿中濃度が MIC 以下であった10例では1例のみ消失した。起炎菌の MIC が $100\mu\text{g/ml}$ 以下であり、尿中濃度が $200\mu\text{g/ml}$ 以上であった20例では18例(90%)に細菌の消失がみられた。さきの吸収・排泄の結果では中等度腎機能障害例においても投与後4～6時間の尿中濃度は $400\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度を維持しており、本剤に対する MIC が $100\mu\text{g/ml}$ 以下の細菌に対しては、中等度腎機能障害例でも十分な臨床効果が期待できる。しかし尿中濃度が細菌の MIC を上まわったにもかかわらず、5例に細菌の存続がみられた。これら5例中基礎疾患については2例は残尿を中等量以上認め、1例は前立腺摘除術後であった。また感染病態からみると5例中2例は混合感染であり、いずれも CTT には一般に感受性に乏しいとされる *P. aeruginosa* あるいは *S. faecalis* をふくめた感染であった。したがってこのような症例では MIC と尿中濃度および臨床効果との関連においては主として宿主の基礎疾患、特に残尿

あるいは菌種などの影響を考慮する必要がある。

本剤の半減期が長いことより、1日2g投与の Group 2, 3において蓄積作用による副作用が懸念されたが、本剤に起因すると思われる副作用は血小板の軽度減少をきたしたものが1例のみで、経過観察期間が短かいため判断を下すのは早急だが、腎機能および肝機能検査値には異常を認めなかった。

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)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 大川光央, 他: 尿路性器感染症患者尿中分離菌に対する検討。泌尿紀要 23: 493~507, 1977
- 4) 宮本慎一, 西尾 彰, 熊本悦明: CS-1170 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5): 435~445, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)
IN THE FIELD OF UROLOGY

TOSHIKATSU ISHINO, CHIKAO MASU, KOHSUKE HATACHI,
MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

MIKIO IGAWA, KOHJI SAGAMI and MASAACKI HIRAYAMA

Department of Urology, Kure National Hospital

EISUKE FUJIWARA and HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima General Hospital

Fundamental and clinical investigations of new cephamycin derivative, cefotetan (CTT, YM09330), were carried out and the following results were obtained.

Antibacterial activities (MIC) against isolates of urinary tract infections: Cefotetan showed better activity against *E. coli* than those of cefazolin and cefmetazole, and about 4 fold greater activity against *Serratia* than that of cefmetazole. Most of *Pseudomonas* sp. were resistant (≥ 100 $\mu\text{g/ml}$) to cefotetan similarly to cefmetazole and cefazolin.

Absorption and excretion: 0.5 g cefotetan was administered intravenously to 2 healthy volunteers with normal renal functions and 2 patients with impaired renal functions of less than endogenous Ccr 40 ml/min and the blood concentrations and urinary excretions were measured. The blood concentrations of 2 healthy volunteers with normal renal functions showed values of 78 $\mu\text{g/ml}$ and 4.1 $\mu\text{g/ml}$ after 30 min and 12 hrs of administration respectively, and 2 patients with impaired renal function 106.4 $\mu\text{g/ml}$ and 19.5 $\mu\text{g/ml}$.

The half-life of blood concentrations were 2.7 hrs and 5.2 hrs respectively.

Up to 6 hrs, both groups maintained high urinary concentrations of >200 $\mu\text{g/ml}$ and their urinary recovery rates were 51.2% and 25.7% respectively.

Clinical results: Cefotetan were administered 1 g/day for 26 cases and 2 g/day for 20 cases of complicated urinary tract infections and the clinical effects were comparatively examined according to the criteria by the committee of UTI. In the former group, the effective rate was 46.2% and in the latter group, the effective rate was 95%.

The eradication rates against the isolates were 59.5% for 1 g dose group and 80% for 2 g dose group. As side effects, 2 cases showed the elevation of s-GOT and s-GPT and one case showed the decrease of platelets.