

慢性複雑性尿路感染症に対する Cefotetan (YM09330) の使用経験

中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

熊沢浄一

佐賀医科大学泌尿器科学教室

坂本公孝・大島一寛・田中史彦・大森章男・箕田 薫

福岡大学医学部泌尿器科学教室

平田耕造・森田一喜郎・高山一生

国立福岡中央病院泌尿器科

江本侃一・相戸賢二・外村慶蔵

浜の町病院泌尿器科

原 三信・角田和之

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男・八木拓朗

九州厚生年金病院泌尿器科

要 旨

1980年3月から9月までに九州大学医学部附属病院および関連施設の6泌尿器科において、尿路感染症と診断された入院患者49例に Cefotetan (CTT, YM09330) を投与した。症例は、慢性複雑性膀胱炎35例、慢性複雑性腎盂腎炎13例、その他1例であった。Cefotetanは、1日1gまたは2gを2回に分け5日間静注または点滴静注にて投与した。

臨床効果はUTI薬効評価基準に準じ36例を判定した。1日1g投与症例では著効1例、有効9例、無効9例で総合有効率52.6%であり、2g例では著効1例、有効12例、無効4例で有効率76.5%であった。

細菌学的効果で、起炎菌の消失率は78.4%であり、特に *S. marcescens* が15株中14株消失した。一方投与後に *S. faecalis* が多く分離された。

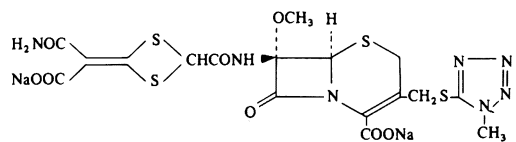
副作用は、自覚的症状や臨床検査値の異常は認められなかった。

はじめに

細菌細胞に特有の構造である細胞壁の合成を阻害する β -Lactam 抗生物質は、選択毒性に優れた特性を有するため、薬物アレルギーを注意すれば副作用が少なく、臨床で広く用いられている。しかし耐性菌も増加している。主な耐性機構は、菌の産生する β -lactamase により薬剤が加水分解を受け不活性化される事である¹⁾。したがって耐性菌にも有効な新しい β -Lactam 抗生物質として β -lactamase の阻害剤や抵抗性薬剤が開発されて来ている^{2,3)}。

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所において開発され、Fig. 1 に示す化学構造を有し、Cefoxitin (CFX)⁴⁾ や Cefmetazole (CMZ)⁵⁾ などと同様にセファロスポリン母核の7 α 位に methoxy 基を有す Cephamycin であり、 β -lactamase に対し極めて安定な薬剤である。また、CTT

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



は CFX, CMZ に比べインドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対し特に優れた抗菌力を有す。静脈内投与した場合、従来のセファロスポリン系抗生物質より持続的であり、高濃度に尿中へ排泄される。動物実験にて安全性も認められている⁶⁻⁸⁾。このような基礎的成績を踏まえ、我々は、九州大学医学部泌尿器科および関連病院において尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Usefulness	Side effect
						gX/day	Days	Before	After	Before	After	/ml	After	/ml	U.T.I.		
1	36	M	C.C.P.	Rt. renal stone	G-3	0.5 X 2	5	+++	-	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Negative	Excellent	Excellent	95	-	
2	68	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	0.5 X 2	5	++	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	<i>S. faecalis</i>	Poor	Poor	30	-	
3	53	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy		0.5 X 2	5	++	-	GNFGNR	<10 ³	<i>S. marcescens</i>		Good	80	-	
4	82	M	C.C.P.	Blit. ureterocutaneousostomy	G-1	0.5 X 2	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Poor	30	-	
5	67	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	0.5 X 2	5	+	+	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	<i>Micrococcus</i>	Poor	Fair	50	-	
6	77	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	0.5 X 2	5	+	±	<i>Micrococcus</i>	10 ⁷	<i>Micrococcus</i>	Poor	Fair	40	-	
7	72	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-4	0.5 X 2	5	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Negative	Moderate	Excellent	-	-	
8	71	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy		0.5 X 2	5	?	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	Negative		Good	50	-	
9	80	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-5	0.5 X 2	5	++	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i>	10 ⁸	<i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i>	Poor		50	-	
10	28	M	A.S.P.	(-)		0.5 X 2	5	++	++	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸	Unknown		Good	70	-	
11	83	M	C.C.C.	Bladder stone		0.5 X 2	5	++	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁸	Unknown			55	-	
12	29	F	C.C.P.	Blit. vesic ureteral reflux		0.5 X 2	5	+++	?	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Negative		Excellent	90	-	
13	55	F	C.C.P.	Lt. renal stone		0.5 X 2	5	++	+	<i>E. coli</i>	<10 ³	Negative		Good	75	-	
14	85	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-5	0.5 X 2	5	++	±	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁸	Negative	Moderate		-	-	
15	87	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-5	0.5 X 2	5	++	++	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	Poor		50	-	
16	86	M	C.C.C.	Urethral stenosis		0.5 X 2	5	+	-	<i>S. epidermidis</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	Unknown			50	-	
17	60	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy		0.5 X 2	5	+++	+++	Negative		Negative			50	-	
18	52	M	C.C.P.	Lt. renal stone	G-3	0.5 X 2	5	+++	++	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁴	Negative	Moderate	Good	70	-	
19	59	F	C.C.P.	Lt. renal tumor	G-5	0.5 X 2	5	+++	+++	<i>K. ozaenae</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Fair	50	-	

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms			Evaluation		Usefulness	Side effect
						gX/day	Days	Before	After	Before	After	/ml	U.T.I.	Dr		
20	66	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-Bt		0.5 X 2	5	+	-	Negative					50	-
21	56	F	C.C.C.	Bladder tumor	G-6	0.5 X 2	5	+++	++	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Negative	Moderate	Good	70	-
22	90	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-2	0.5 X 2	5	+++	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	YLO	Poor	Fair	50	-
23	70	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	0.5 X 2	5	+++	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Negative	Moderate	Excellent	90	-
24	69	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-2	0.5 X 2	5	++	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Negative	Moderate	Good	50	-
25	73	M	C.C.P.	Neurogenic bladder	G-1	0.5 X 2	5	+	-	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	<i>Flavobacterium</i>	Moderate	Good	70	-
26	75	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-4	0.5 X 2	5	+++	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	<i>S. faecalis</i>	Poor	Fair	50	-
27	75	M	C.C.C.	Post ope. of partial cystectomy		0.5 X 2	5	++	++	<i>P. fluorescens</i>	10 ³	Negative		Fair	45	-
28	54	M	C.C.P.	Lt. ureter stone		0.5 X 2	5	++	++	Negative		Negative			30	-
29	49	F	C.C.P.	Post ope. of uretero vesicoeostomy		0.5 X 2	5	+	-	Negative		Negative			50	-
30	72	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-5	0.5 X 2	5	++	-	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	<i>S. faecalis</i>	Moderate		45	-
31	65	M	C.C.P.	Post ope. of TUR-P	G-3	0.5 X 2	5	++	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	Negative	Moderate	Good	70	-
32	64	M	C.C.C.	Post ope. of partial cystectomy	G-4	1.0 X 2	5	±	-	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	Negative	Moderate	Excellent	80	-
33	52	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-6	1.0 X 2	5	+	+	<i>P. cepacia</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶	<i>P. cepacia</i> <i>S. faecalis</i>	Poor	Poor	30	-
34	74	M	C.C.C.	Bladder stone	G-5	1.0 X 2	5	++	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	Negative	Moderate	Good	85	-
35	68	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-2	1.0 X 2	5	++	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	Negative	Moderate		70	-
36	63	F	C.C.P.	Lt. ureterostenosis	G-3	1.0 X 2	5	+++	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	Negative	Moderate	Good	70	-
37	56	F	C.C.P.	Neurogenic bladder	G-3	1.0 X 2	5	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Negative	Moderate	Excellent	90	-
38	77	M	C.C.P.	Prostatic hypertrophy	G-5	1.0 X 2	5	+++	-	<i>E. agglomerans</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Negative	Excellent	Good	70	-
39	69	M	C.C.C.	Chyluria	G-4	1.0 X 2	5	++	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	<i>E. aerogenes</i>	Moderate	Good	60	-
40	71	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-1	1.0 X 2	5	+	+	<i>S. liquefaciens</i>	>10 ⁵	Negative	Moderate	Good	65	-
41	56	M	C.C.C.	Post ope. of urethral stone	G-1	1.0 X 2	5	±	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Negative	Moderate	Good	70	-

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Usefulness	Side effect
						g x/day	Days	Before	After	Before	After	/ml	After	/ml	U.T.I.		
42	62	M	C.C.C.	Post op. of TUR-P	G-2	1.0 x 2	5	+	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Negative	Negative	Moderate	Good	70	-
43	73	M	C.C.C.	Post op. of TUR-P	G-2	1.0 x 2	5	+	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	Negative	Negative	Moderate	Excellent	95	-
44	56	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-5	1.0 x 2	5	+	+	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷	<i>C. freundii</i>	<i>C. freundii</i>	Poor	Fair	55	-
45	75	M	C.C.C.	Post op. of vesicolithotomy		1.0 x 2	5	+	+	Negative		Negative	Negative		Fair	50	-
46	64	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1.0 x 2	5	+	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	<i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	Poor	Poor	20	-
47	60	M	C.C.C.	Post op. of TUR-Bt	G-6	1.0 x 2	5	+	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴	Negative	Negative	Moderate	Good	70	-
48	79	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-5	1.0 x 2	5	+	±	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Negative	Negative	Moderate	Good	90	-
49	66	M	C.C.C.	Urethral stenosis	G-5	1.0 x 2	5	+	+	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. cepacia</i>	>10 ⁸	<i>K. aerogenes</i>	<i>K. aerogenes</i>	Poor	Poor	10	-

投与対象・投与方法

投与対象は、尿路に基礎疾患を有す慢性複雑性尿路感染症とした。患者は、1980年3月より1980年9月までの6ヵ月間に九州大学医学部附属病院泌尿器科、福岡大学医学部附属病院泌尿器科、国立福岡中央病院泌尿器科、浜の町病院泌尿器科、三信会原病院泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科に入院した患者であり、男性42例、女性7例の計49例であり、年齢は28才から90才までで60~70才の高齢者が多かった。

CTTの投与量は、1回0.5gまたは1gを1日朝夕2回静注または点滴静注した。投与期間は全例5日間とした。

観察項目・臨床効果・副作用の検討

原則として開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行った。自覚症状として頻尿・排尿痛・腰痛・発熱の有無・程度を、尿所見として白血球数・尿中細菌の菌種同定と菌数測定を行った。できるだけ起炎菌の薬剤に対するMICを測定した。

臨床効果は、UTI薬効評価基準(第2版)⁹⁾およびその補遺¹⁰⁾に準じ、尿中白血球数、細菌によって判定し、著効・有効・無効とした。別に主治医による効果判定と有用性判定を行った。副作用については、アレルギー反応などの自他覚的症状と臨床検査値(末梢血、肝機能、腎機能)に及ぼす影響を検討した。

成 績

投与49例の詳細はTable 1に示すとおりであり、慢性複雑性膀胱炎35例、慢性複雑性腎盂腎炎13例、その他1例であった。1日1g投与症例は31例、1日2g投与症例は18例であった。UTI薬効評価基準で臨床効果の判定ができた症例は36例で、除外の主な理由は、尿中細菌数や白血球数の不足であった。投与量別に検討すると、1g投与例では、著効1例、有効9例、無効9例で総合有効率は52.6%であった(Table 2-1)。2g投与例では、著効1例、有効12例、無効4例で総合有効率は76.5%であった(Table 2-2)。まとめてみると膿尿に対する効果は、正常化4例、改善6例、不変26例であり、細菌尿に対する効果は、陰性化20例、菌交代8例、不変8例であり、臨床効果は著効2例、有効21例、無効13例で有効率63.9%であった(Table 2-3)。疾患病態別の臨床効果をTable 3に示した。単独感染群の有効率は69.6%であり混合感染群では53.8%であった。カテーテル留置例(1群、5群)の有効率は44.4%であり、非留置例は83.3%であった。

主治医による臨床効果判定は、1日1g投与症例では、著効4例、有効9例、やや有効6例、無効1例で有効率

Table 2-1 Overall clinical efficacy of CTT in complicated U.T.I.

0.5 g × 2/day, 5 Days treatment				
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	3	4	8 (42.1%)
Decreased				
Replaced	2		4	6 (31.6%)
Unchanged			5	5 (26.3%)
Efficacy on pyuria	3 (15.8%)	3 (15.8%)	13 (68.4%)	19
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (5.3%)		Overall effectiveness rate 10/19 (52.6%)
<input type="checkbox"/> Moderate		9		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		9		

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

1.0 g × 2/day, 5 Days treatment				
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	2	9	12 (70.6%)
Decreased				
Replaced		1	1	2 (11.8%)
Unchanged			3	3 (17.6%)
Efficacy on pyuria	1 (5.9%)	3 (17.6%)	13 (76.5%)	17
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (5.9%)		Overall effectiveness rate 13/17 (76.5%)
<input type="checkbox"/> Moderate		12		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		4		

Table 2-3 Overall clinical efficacy of CTT in complicated U.T.I. (Total)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2	5	13	20 (55.6%)
Decreased					
Replaced	2	1	5	8 (22.2%)	
Unchanged			8	8 (22.2%)	
Efficacy on pyuria	4 (11.1%)	6 (16.7%)	26 (72.2%)	36	
	Excellent	2 (5.6%)	Overall effectiveness rate 23/36 (63.9%)		
	Moderate	21			
	Poor (or Failed)	13			

Table 3 Overall clinical efficacy of CTT classified by type of infection (Total)

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	8	(22.2%)		3	5	37.5%
	2nd group (Post prostatectomy)	5	(13.9%)		4	1	80.0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	(13.9%)	1	4		100.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	5	(13.9%)		4	1	80.0%
	Sub total	23	(63.9%)	1	15	7	69.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	10	(27.8%)	1	4	5	50.0%
	6th group (No catheter indwelt)	3	(8.3%)		2	1	66.7%
	Sub total	13	(36.1%)	1	6	6	53.8%
Total		36	(100%)	2	21	13	63.9%

は65.0%であり、2g例では、著効3例、有効9例、やや有効2例、無効3例で有効率は70.6%であった (Table 1)。

細菌学的効果は、起炎菌51株中40株消失し消失率は78.4%であった。分離菌の推移の詳細は Table 4 にまとめた。特に *S. marcescens* が15株中14株、*Enterobacter* は5株全株、*C. freundii* は3株中2株消失したことが注目された。グラム陽性菌では、*S. epidermidis* は5株中3株、*S. faecalis* は4株中2株が消失した。本剤投与後出現菌

は、*S. faecalis* 4株、*Micrococcus*、*K. aerogenes*、*E. aerogenes*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*Flavobacterium*、YLO おのおの1株ずつであった (Table 5)。分離菌のうち測定出来た菌株の MIC を Table 6 に示した。*S. marcescens* は 6.25 μ g/ml と 100 μ g/ml にピークを有し、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. aerogenes*、*P. vulgaris*、*P. mirabilis*、*P. cepacia* は感受性株であり、*S. faecalis*、*C. freundii*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*、*P. fluorescens* は耐性株であった。

Table 4 Bacteriological response to CTT in complicated U.T.I. (Total)

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	5	3 (60.0%)	2
<i>S. faecalis</i>	4	2 (50.0%)	2
<i>Micrococcus</i>	1	(0%)	1
<i>E. coli</i>	5	4 (80.0%)	1
<i>C. freundii</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	5	5 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	15	14 (93.3%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>Acinetobacter</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>P. cepacia</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1 (100%)	
Total	51	40 (78.4%)	11

*: Regardless of bacterial count

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

Isolates	No. of strains	
<i>S. faecalis</i>	4	(36.4%)
<i>Micrococcus</i>	1	(9.1%)
<i>K. aerogenes</i>	1	(9.1%)
<i>E. aerogenes</i>	1	(9.1%)
<i>S. marcescens</i>	1	(9.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(9.1%)
<i>Flavobacterium</i>	1	(9.1%)
YLO	1	(9.1%)
Total	11	

*: Regardless of bacterial count

自他覚的副作用は全例において認められなかった。臨床検査値は、投与後本剤と関連ありと主治医が判断した変動はなかった (Table 7)。

有用性の判定を非常に満足を100とし非常に不満を0とすると、1日1g投与症例では平均57.1となり、2g投与症例では63.7であり、全例では59.7となり満足とまずまずの間であった (Table 1)。

考 按

ペニシリンやセファロスポリンなどの β -Lactam系

抗生物質は、細菌細胞壁の生合成を抑えて抗菌力を現わす。人体細胞には細胞壁が存在せずその作用点がないため選択毒性を持ち、アレルギーを注意すれば副作用が少なく臨床で頻用されている。尿路感染起炎菌も変化しており β -Lactam系抗生物質に耐性菌も増加している¹¹⁾。主な耐性機構は、 β -lactamaseによる不活性化、murein合成系の変化や外膜透過性の低下などである。耐性菌対策として β -lactamaseに対する阻害剤とこの酵素に安定な薬剤が研究されている³⁾。すでにペニシリン系ではMPIPC, MCIPC, MDIPC, MFIPCなどが実用化されており、ABPCとの合剤も臨床で用いられ、我々は、MDIPCとABPCの合剤の基礎的臨床的研究を行いそのpenicillinaseに対する有用性を報告している¹²⁾。セファロスポリン系では、誘導体として新たに、セファロスポリン母核の7 α 位にmethoxy基を結合させた β -lactamaseに安定なCephamecinが発見された。現在CFX⁹⁾とCMZ⁹⁾は臨床で用いられている。CTTもCephamecinの基本構造を有し β -lactamaseに対し安定である。

我々臨床家が治療に困窮している複雑性尿路感染症の起炎菌には β -Lactam系抗生物質の耐性菌が多く、本剤はMICなどから効果が期待できた。実際使用してみると、1日1g投与症例で総合有効率は52.6%で、2g例では

Table 6 MIC of CTT against clinically isolated organisms

Isolates	cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Not done	Total							
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50			100	>100					
<i>S. faecalis</i>	10^8			1													7		8		
	10^6			1														7		8	
<i>E. coli</i>	10^8		2	2	1			1												6	
	10^6		2	2	1			1													6
<i>C. freundii</i>	10^8														1						4
	10^6														1	2					4
<i>K. pneumoniae</i>	10^8		1																		1
	10^6		1																		1
<i>E. cloacae</i>	10^8																				2
	10^6																				2
<i>E. aerogenes</i>	10^8		1	1																	1
	10^6																				1
<i>S. marcescens</i>	10^8											4	2	1	2	2	5	2			16
	10^6											4	1	2	2	3	2				16
<i>P. vulgaris</i>	10^8			1																	1
	10^6			1																	1
<i>P. mirabilis</i>	10^8			2																	2
	10^6		1	1																	2
<i>P. aeruginosa</i>	10^8																				7
	10^6																				7
<i>P. cepacia</i>	10^8																				2
	10^6								1	1											2
<i>P. fluorescens</i>	10^8																				1
	10^6																				1
<i>Flavobacterium</i>	10^8																				1
	10^6																				1
YLO	10^8																				1
	10^6																				1
Total			8	12	2				1	6	9	3	3	6	12	40				4	106
			(7.6%)	(11.4%)	(1.9%)			(1.0%)	(5.7%)	(8.6%)	(2.9%)	(2.9%)	(5.7%)	(11.4%)	(38.1%)					(3.8%)	

Table 7 Laboratory findings before and after administration of CTX

Case No.	RBC ($10^6/mm^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		ALP (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	488	519	15.9	16.7	9,000	8,600	28	30	46	53	55	59	13	10	1.1	1.1
2	389	444	12.6	13.8	7,300	7,000	18	19	16	17	81	77	14	12	0.8	0.8
3	409	374	13.7	12.2	8,800	9,600	17	17	12	14	83	83	8	12	0.7	0.8
4	383	390	10.9	10.9	10,100	9,000	24	22	13	13	7.1	7.0	13	11	0.7	0.8
5	374	395	11.6	12.1	6,900	5,400	21	22	16	19	6.5	7.3	13	14	1.1	1.1
6	378	373	11.5	11.0	5,500	6,300	15	16	6	7	5.6	6.3	15	16	1.2	0.9
7	486	475	15.7	15.1	5,200	5,000	80	84	43	42	10.2	10.0	16	14	1.1	0.8
9	422	420	13.0	13.3	5,000	4,800	13	17	12	11	100	96	21	17	1.0	1.0
10	435		13.6		16,000			20		83		89	9		1.0	
12	386	440	11.5	13.5	7,300	8,600	15	21	10	26	52	55	10	13	0.9	0.9
13	371	404	11.8	12.9	11,700	3,200	16	27	10	36	86	98	19	12	1.0	0.8
14		360		11.8		6,300		25	24		86		14		1.5	
15		258		9.9		3,500		23	6		78		11		0.9	
16	416	397	13.8	13.5	4,400	4,300	25	21	19	18	106	95	23	21	1.3	1.2
17	370	396	11.5	12.2	6,500	5,700	23	17	29	26	8.7	8.3	15	17	0.9	0.9
18	485	445	14.9	13.4	4,900	5,300	13	15	10	14	5.3	5.5	16	18	1.1	0.9
19	283	265	10.9	10.1	3,900	5,100	29	28	24	20	6.8	7.1	12	11	0.7	0.7
20	408	449	11.8	11.8	4,500	5,200	27	31	19	25	6.3	8.2	20	16	1.5	1.0
21	412	370	10.6	9.6	4,000	6,100	21	24	11	15	10.5	10.5	28	33	1.5	1.5
22	356	365	11.6	11.8	6,900	6,200	39	27	34	13	7.0	6.3	21.8	23.5	1.08	1.73
23	418	418	12.4	12.4	6,300	6,800	22	31	8	8	7.3	7.1	17.9	15.3	1.72	1.39
24	370	386	12.8	13.2	6,900	5,900	26	21	9	7	4.7	4.9	11.8	17.2	1.53	1.30
25	297	275	8.9	7.9	9,600	7,100	26	27	10	11	4.8	3.5	18.5	21.9	1.53	1.45
26	388	387	12.5	12.6	8,800	7,800	19	30	7	14	5.6	5.8	13.7	15.7	1.36	1.35
27	521	498	14.7	14.4	13,400	12,300	17	32	7	30	9	9	20	17	1.0	1.0
28	514	505	15.5	15.4	8,300	8,100	23	23	24	26	8	9	13	14	1.1	1.4

Table 7 (Continued)

Case No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-p (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
29	295	311	8.8	9.0	9,300	5,800	16	8	2	1	5	5	26	22	3.3	3.9
30	411	422	12.8	13.3	5,000	4,400	12	19	16	21	8	9	20	17	1.0	1.3
31	414		14.0		14,300		8	18	5	24	6	6	14	21	1.6	1.5
32	451	447	13.4	13.1	6,900	4,100	22	25	24	23	83	75	11	9	0.9	0.9
33	430	453	13.2	13.7	3,500	6,300	34	14	40	21	109	191	9	10	0.7	0.9
34	372	363	11.9	11.6	5,900	6,100	16	23	7	13	6.6	8.4	18	20	0.9	0.8
35	326	357	11.6	12.8	10,900	10,800	36	44	22	24	6.7	7.5	15	13	1.2	1.1
36	365	350	11.7	11.1	9,100	5,200	22	23	17	17	4.9	5.1	12	7	0.7	0.7
37	366	400	12.2	13.0	4,000	3,700	40	30	54	36	75	76	13	13	0.7	0.7
38	409	386	13.5	12.9	15,300	5,400	18	16	12	14	96	78	15	13	0.9	0.9
39	419	414	12.3	12.4	3,300	2,500	59	53	58	54	97	87	16	12	0.8	0.9
40	452	411	14.6	13.6	8,600	8,000	17	16	10	6	8.9	9.0	19	17	1.0	1.0
41	390	390	13.7	13.5	6,200	6,900	15	24	8	17	8.9	11.0	13	12	0.8	0.8
42	405	466	12.9	14.8	7,400	7,100	37	33	23	19	4.6	5.0	16.3	18.5	1.25	1.20
43	328	330	11.3	11.6	4,900	4,300	28	33	13	14	4.6	5.2	16.8	17.6	1.13	1.27
44	395	417	13.8	14.3	5,300	5,000	32	45	17	21	8.7	7.5	18.0	24.9	1.72	1.27
45	350	356	11.1	11.7	6,700	8,600	47	35	26	23	5.3	5.3	16.0	17.2	1.12	1.64
46	476	454	15.2	14.2	10,000	7,200	21	16	20	13	4.7	3.7	15	12	1.4	1.2
47	426	403	14.4	13.4	8,500	7,000	16	9	8	6	6.7	6.0	12	10	1.3	1.3
48	410	451	13.3	14.6	6,600	6,200	16	22	7	14	6.7	6.7	17	16	1.7	1.7
49	374	377	13.4	13.4	7,800	6,200	12	18	10	11	4.5	5.7	16	11	1.9	1.3

76.5%と満足すべき結果を得た。起炎菌の消失率は78.4%と優れており、特に近年増加してきた *S. marcescens* に対し15株中14株消失した事が注目され、今後の複雑性尿路感染症の治療薬剤として有望視された。ただし基礎的研究でもグラム陽性菌に対するMICは高かったが、本剤投与後交代菌として *S. faecalis* が多く出現した事は注意する必要がある。

副作用に関しては、自覚的症狀や臨床検査値の異常は認められなかったが、5日間の短期間の投与であったので、長期投与でさらに観察の必要がある。

主治医の有用性の判定は平均59.7であり満足とまざまずの間であった。今回の臨床経験を、効果・副作用・細菌学的検索などから総合的に判断すると、本剤は慢性複雑性尿路感染症には有用な薬剤と考えられた。ただし1日の投与量に関しては、1日1gまたは2gのいずれが適当であるかは、症例を重ねて検討する必要はあるが、1日2gの方が臨床効果が良いようであった。

文 献

- 1) 横田 健： β -Lactam 薬剤の抗菌力とくに β -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27：211~221, 1979
- 2) 真下啓明：化学療法最近の進歩。医学のあゆみ 111：1046~1049, 1979
- 3) 横田 健： β -Lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵抗性薬剤の将来。日本臨床 39：10~17, 1981
- 4) 稗田 定, 尾本徹男, 熊沢浄一, 百瀬俊郎：複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験。Chemotherapy 26 (S-1)：581~586, 1978
- 5) 百瀬俊郎, 他(5施設)：CS-1170 による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 26 (S-5)：526~536, 1978
- 6) 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
- 7) TACHIBANA, A.; M. KOMIKA, 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
- 8) 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
- 9) 大越正秋, 他：UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28：321~341, 1980
- 10) 大越正秋, 他：UTI(尿路感染症)薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28：1354~1358, 1980
- 11) 中牟田誠一, 水之江義充, 熊沢浄一, 百瀬俊郎：尿路感染分離菌の年次的変遷(第9報)。西日泌尿 41：697~709, 1979
- 12) 大井好志, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行：尿路感染症における β -lactamase の基礎的臨床的研究。西日泌尿 41：1055~1068, 1979

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

SEIICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Saga Medical School

KIMITAKA SAKAMOTO, KAZUHIRO OHSHIMA,

FUMIHIKO TANAKA, AKIO OHMORI and KAORU MINODA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

KOZO HIRATA, ICHIKIRO MORITA and KAZUO TAKAYAMA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

KANICHI EMOTO, KENJI AITO and KEIZO HOKAMURA

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA and KAZUYUKI TSUNODA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

TETSUO OMOTO and HIROO YAGI

Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

Cefotetan (CTT, YM09330), a new synthetic cephamycin derivative, was administered to 49 in-patients diagnosed as urinary tract infection at 6 departments of Urology of Kyushu University Hospital and its relevant hospitals. The patients were treated with 1 g or 2 g per day of this drug for 5 days.

The clinical evaluations were made in 36 cases by the 2nd edition of judgement of UTI criteria. In the 1 g group, the clinical effect proved excellent in 1 case, good in 9 cases and poor in 9 cases (effective rate 52.6%) and in the 2 g group, excellent in 1 case, good in 12 cases and poor in 4 cases (effective rate 76.5%).

Bacteriologically, 40 strains out of 51 strains isolated from all cases were disappeared after treatment with cefotetan. This drug was effective for *S. marcescens* but not for *S. faecalis*.

No side effects of the drug were noticed and no abnormal changes on laboratory findings were observed in any cases.