

尿路感染症における Cefotetan (YM09330) の基礎的・臨床的検討

後藤 俊弘・大井 好忠・川島 尚志・小島 道夫・岡元 健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永田 進一・陳 英輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

阿世知節夫・坂本 日朗・新村 研二

鹿児島市立病院泌尿器科

長沼弘三郎・池田 耕治

国立都城病院泌尿器科

要 旨

尿路感染症患者から分離した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* 計 135 株に対する Cefotetan (CTT, YM09330) の MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ) と比較検討した結果、本剤の抗菌力はこれら二剤より優れていることが判明した。一部の菌株では本剤と CMZ の間に交叉耐性が認められたが、大多数の菌株では本剤が 1～9 段階すぐれていた。

健康成人 3 名に cross over 法で本剤 1,000mg, 500mg を one shot 静注した。血中最高濃度は 5 分後に得られ、それぞれ 171.7 μ g/ml, 90.0 μ g/ml に達し、血中減衰は緩徐であった。6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 67.5%, 65.3%, 最高尿中濃度は 2 時間までに 1,950 μ g/ml, 972 μ g/ml に達した。

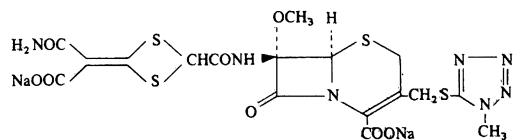
慢性複雑性尿路感染症 28 例に本剤を 1 日量 1 または 2 g, 5 日間投与した総合臨床効果判定では、総合有効率 50% であった。細菌学的効果は 79.4% にみとめられたが、交代菌として *Candida*, *S. faecalis* が多く出現した。

はじめに

抗生剤が発見され、医療に供せられるようになると抗菌力、抗菌スペクトル、副作用の改善を目標としてその抗生剤の誘導体が開発されてきたのが抗生剤の歴史である。Penicillin 剤 (PCs) の開発・発展の歴史が最も明白にその事実を伝えている。しかし PCs の開発の歴史には基本構造の母核を変革しようとした経緯はない。Cephalosporin 剤 (CEPs) が 1960 年代後半から感染症の治療に慣用されるようになって 10 数年を経過した。いわゆる第一世代の CEPs ではインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力はなかった。しかし、その後側鎖の改変により、CMD, CTM が開発され、さらに基本母核の 7 位に methoxy 基をもつ CFX, CMZ が Cephamycin 系抗生剤として開発され現在医療に供せられている。Cephamycin 系抗生剤の特徴の一つは、 β -lactamase によって不活性化され難く、第一世代の CEPs が無効であった菌種に対しても抗菌活性をもつに到ったことである。*P. aeruginosa* に対して特異的に作用する Cefsulodin (CFS) も開発され、第三世代の CEPs と呼ばれるきわめて強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルをもつ Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefmeno-

xime (CMX), さらに基本母核の 1 位の S を O に置換した Oxacephem 系抗生剤 Latamoxef (LMOX) もすでに開発を終了している。したがって、構造上これらを CEPs として統一することは不可能となり Cephem 系抗生剤と呼ばざるを得なくなっている。これら第三世代の Cephem 系抗生剤は極言するならば、PCG が初めて医療界で使用され抗生物質時代の暁を告げた時と同程度の感激を医師と患者に与えるものであり、きわめてすぐれた臨床効果が期待できるものである。このように非常にすぐれた CEPs の誘導体が開発されている時に新しい Cephamycin 系抗生剤として開発されたのが

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



Disodium(6R,7S)-7-[[4-(carbamoylcarboxylatomethyl-ene)-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

Cefotetan (CTT, YM09330)である。本剤がすでに医療に供されている Cephamicin 系薬剤に比較してどのような抗菌力を持ち、どのように特徴的な体内動態を示すかを知るため、尿路感染症患者から分離した細菌に対する抗菌力を測定し、健康成人における体液内濃度の測定を行い、あわせて臨床成績について報告する。本剤の構造式を Fig. 1 に示した。

実験方法ならびに材料

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存してある *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* 各27株, 計135株に対する CTT, Cefmetazole (CMZ) および Cefazolin (CEZ) の MIC を日本化学療法学会標準法にしたがい、 10^8 /ml および 10^6 /ml 接種で測定した。培地として Heart infusion agar (栄研, pH7.0) を使用し、佐久間製作所製プランターで接種した。

2) 血中および尿中濃度ならびに尿中排泄

健康成人3名(平均体重65kg)に cross over して第1日目 CTT1,000mg, 第2日目500mg を20%ブドウ糖に溶解し、one shot 静注後、5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6時間目に採血、2, 4, 6時間目に採尿し本剤の血中濃度、尿中濃度および尿中排泄量を測定し、dose response の検討を行った。本剤の純末を滅菌蒸留水で溶解し、血中濃度測定用標準液はモニター血清 I (米国テイド社製)で、尿中濃度測定用標準液は PBS (pH7.0) でそれぞれ倍数希釈して作成した。*E. coli* NIHJ を検定菌とし、Heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を用いた Agar well method で測定した。

2. 臨床的検討

尿路に何らかの基礎疾患をもつ慢性複雑性尿路感染症患者28例に本剤を1日量1, 2g として5日間静注投与し、臨床効果ならびに副作用について UTI 薬効評価基準第2版¹⁾にもとづいて検討した。28症例の性別は男子21名, 女子7名, 平均年齢75.1才で70才以上の高齢者が21名(77.8%)と多数を占めた。1日投与量は1g 分2が19例(67.9%), 2g 分2が9例(32.1%)で全例に5日間投与した (Table 3)。

研究成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 27株の本剤に対する感受性のピークは 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種の場合ともに $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下にあり, $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下にそれぞれ24株(88.9%), 25株(92.6%)が分布し, 本剤が *E. coli* に対してすぐれた抗菌力をもつこ

とが判明した。しかし, $200\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株が各2株ずつ認められた。本剤は *E. coli* に対し CMZ より2段階, CEZ より4段階強い抗菌力を示した (Fig. 2, 3)。

本剤の *K. pneumoniae* 27株に対する MIC は 10^8 /ml 接種で $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と $25\mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml 接種で, $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5\mu\text{g/ml}$ にピークを有する2峰性分布を示し, 10^8 /ml 接種で13株(48.1%), 10^6 /ml 接種で19株(70.4%)が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。本剤は *K. pneumoniae* に対して CEZ に比し4~5段階強い抗菌力を持ち, CMZ とほぼ同等かまたはやや強い抗菌力を示した (Fig. 4, 5)。

S. marcescens 27株の本剤に対する感受性パターンは 10^8 /ml と 10^6 /ml 接種の両方で $12.5\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 両接種量の成績ではともに18株(66.7%)が $25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株は 10^8 /ml 接種で8株(29.6%), 10^6 /ml 接種で7株(25.9%)認められた。一方, CEZ に対して *S. marcescens* は 10^8 /ml 接種で25株(92.6%), 10^6 /ml 接種で22株(81.5%)が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株であり, 本剤は CMZ と比較しても約2段階すぐれた抗菌力を示した (Fig. 6, 7)。

P. mirabilis 27株の本剤に対する感受性分布は 10^8 /ml 接種で $0.39\mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml 接種で $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し, $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下に各19株(70.4%), 21株(77.8%)が分布した。また $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株は 10^8 /ml 接種で7株(25.9%), 10^6 /ml 接種で4株(14.8%)であった。CMZ の *P. mirabilis* に対する MIC は 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種の両者ともに $1.56\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークを示し, 本剤に比し約2段階劣る成績であった (Fig. 8, 9)。

本剤の *P. vulgaris* 27株に対する MIC は 10^8 /ml 接種の成績では $0.39\mu\text{g/ml}$, $6.25\mu\text{g/ml}$ および $200\mu\text{g/ml}$ 以上に各6~7株(22.2~25.9%)が分布し, 19株(70.4%)が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。 10^8 /ml 接種では $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下に感受性のピークがみられ, 22株(81.5%)が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。CEZ に対しては 10^8 /ml 接種で24株(88.9%), 10^6 /ml 接種で19株(70.4%)が $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。本剤は CMZ に比しても約2段階すぐれた抗菌力を示したことになる (Fig. 10, 11)。

E. coli に対する本剤と CMZ の感受性相関を Fig. 12 に示した。 10^6 /ml 接種では27株中5株(18.5%)が全く同一の感受性を持ち, 残る22株(81.5%)はすべて本剤に $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下, CMZ には $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下ときわめて良好な感受性ではあったが, 本剤の方が1~3段階すぐれていた。 10^8 /ml 接種でもほぼ同様の傾向にあった。両接

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to CTT, CMZ and CEZ

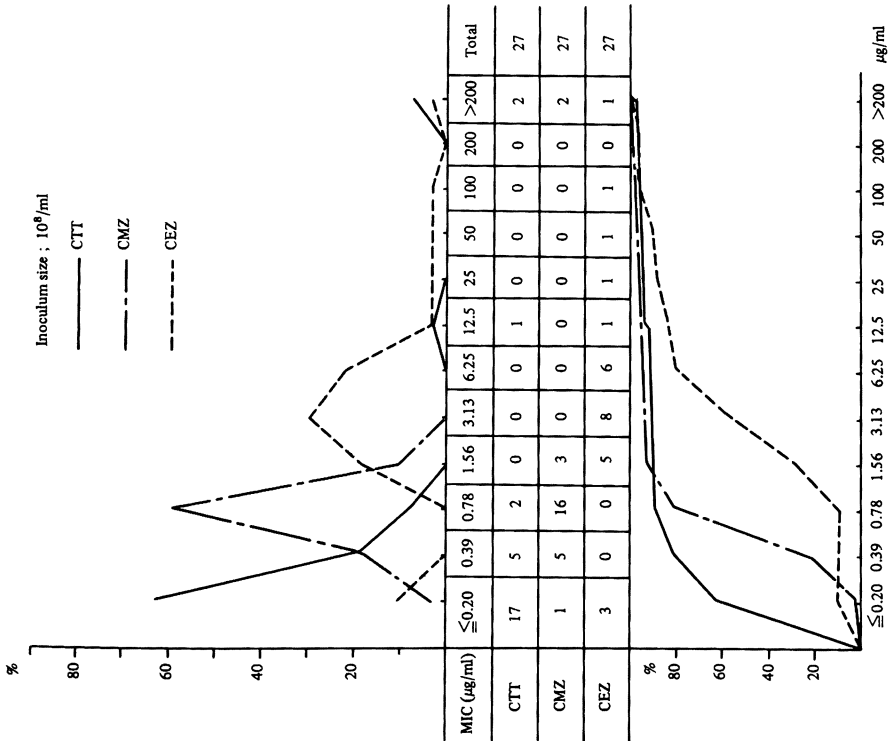


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to CTT, CMZ and CEZ

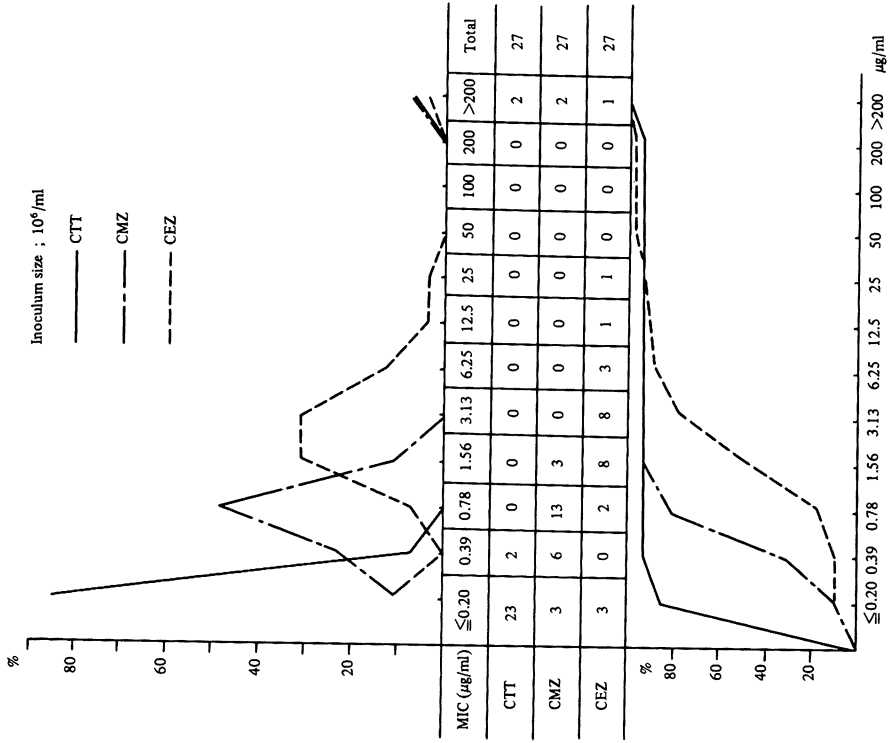


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTT, CMZ and CEZ

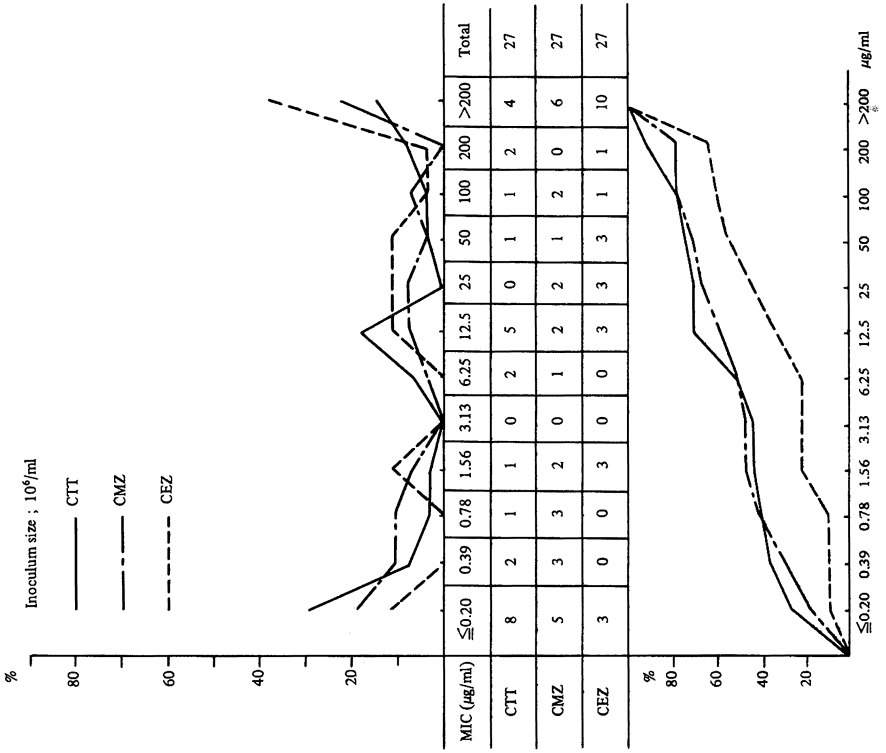


Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTT, CMZ and CEZ

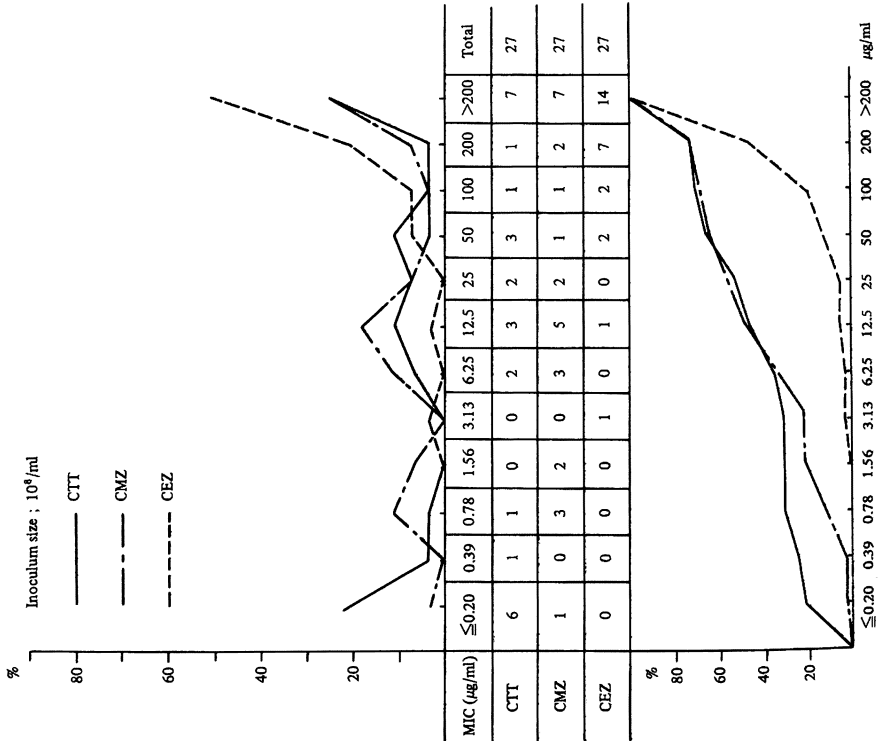


Fig. 6 Susceptibility of *S. marcescens* to CTT, CMZ and CEZ

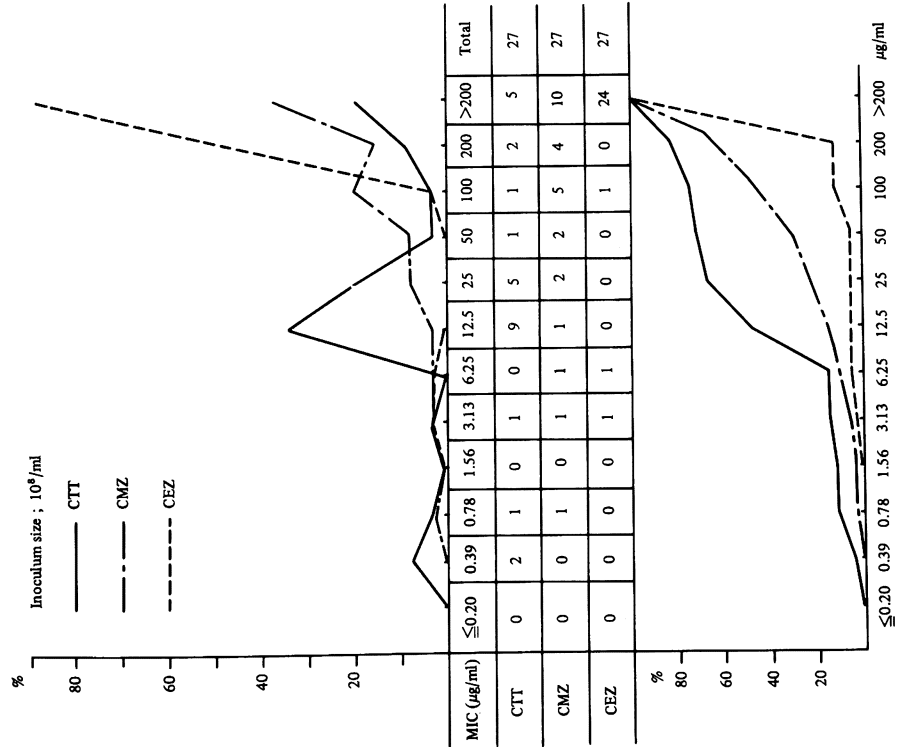


Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to CTT, CMZ and CEZ

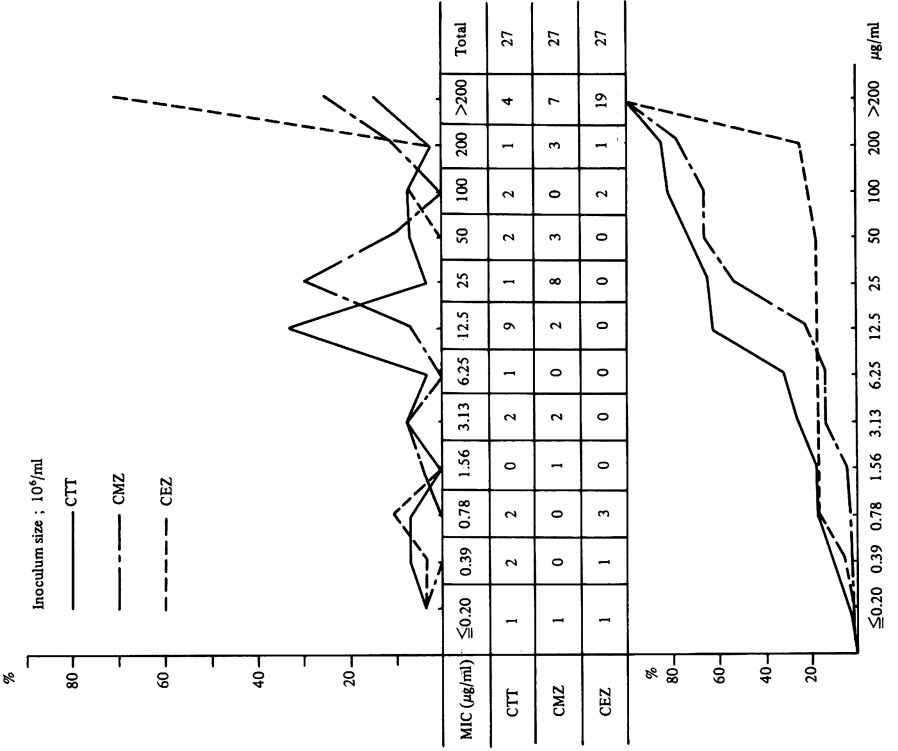


Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTT, CMZ and CEZ

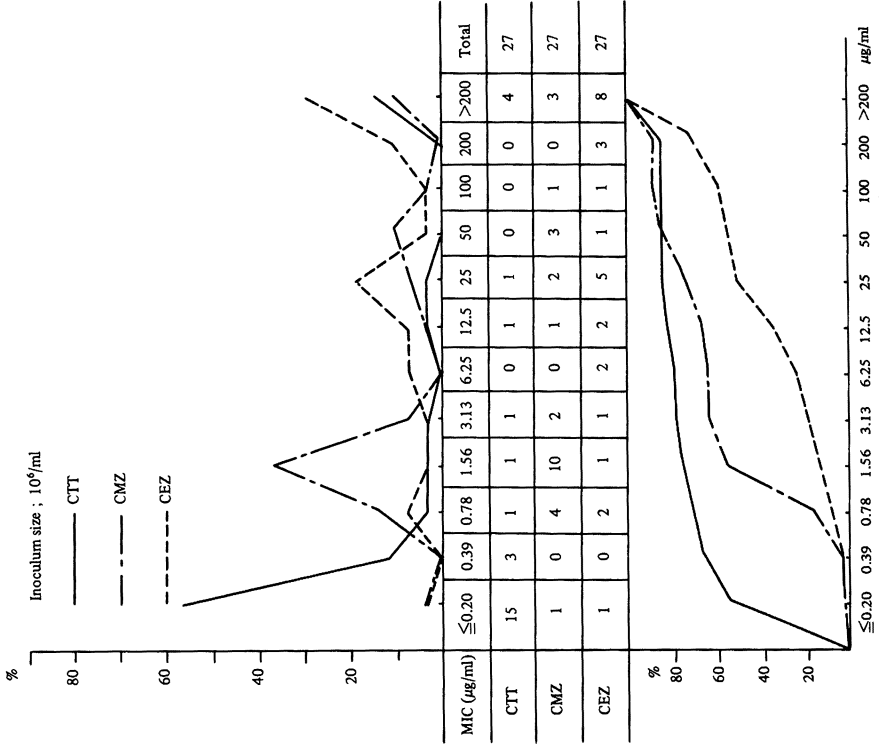


Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to CTT, CMZ and CEZ

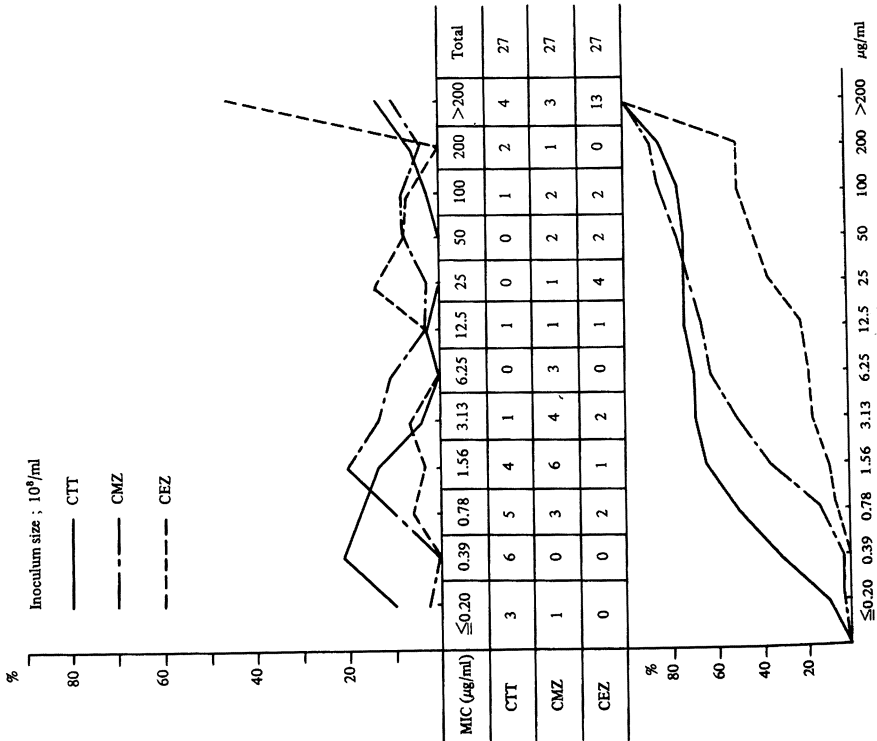


Fig. 10 Susceptibility of *P. vulgaris* to CTT, CMZ and CEZ

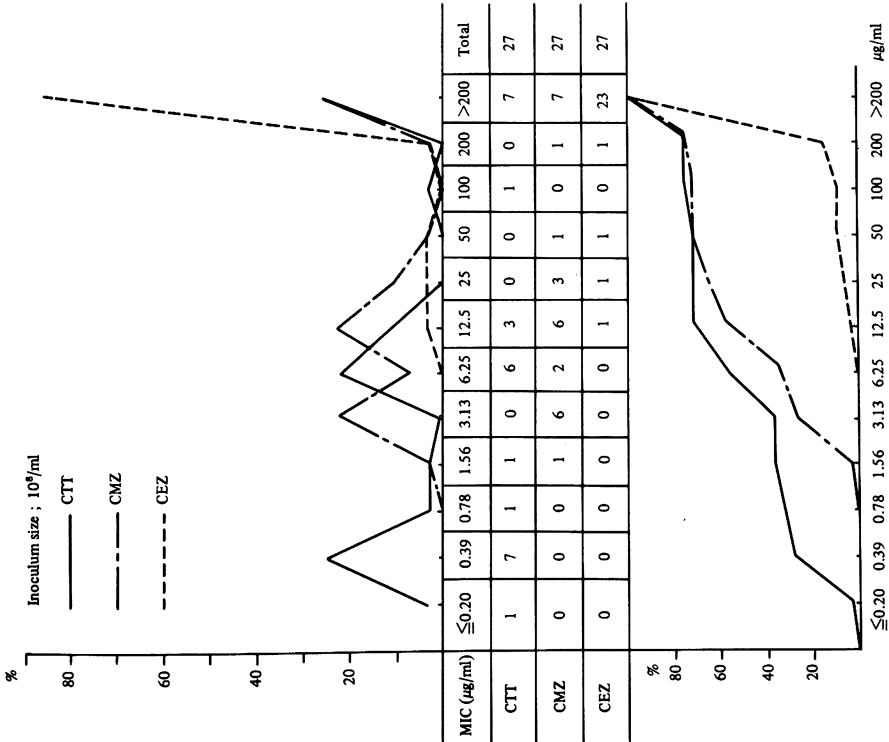


Fig. 11 Susceptibility of *P. vulgaris* to CTT, CMZ and CEZ

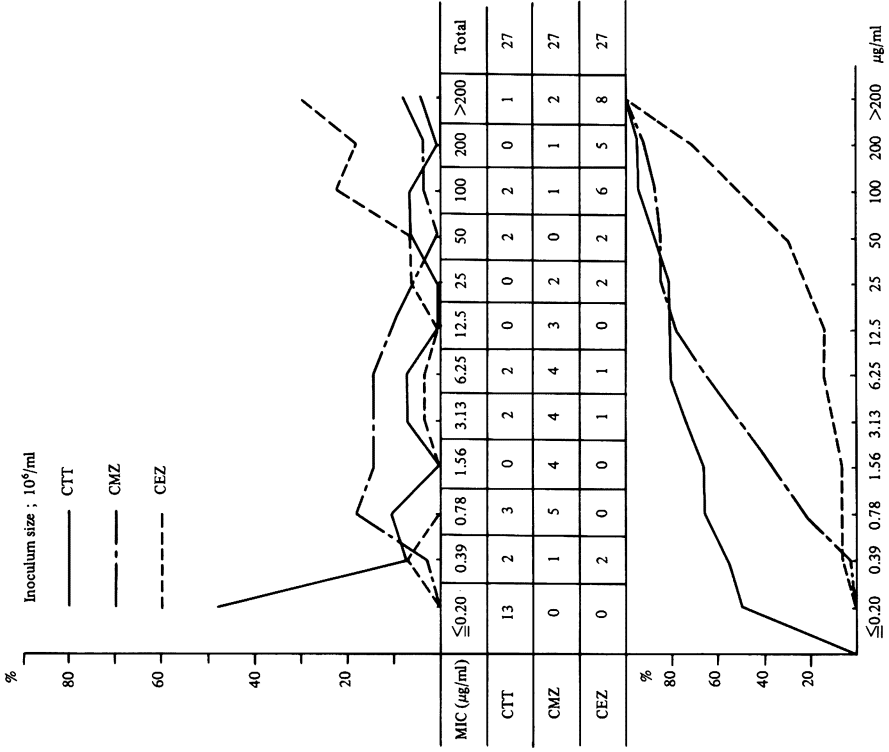


Fig. 12 Correlogram of MIC

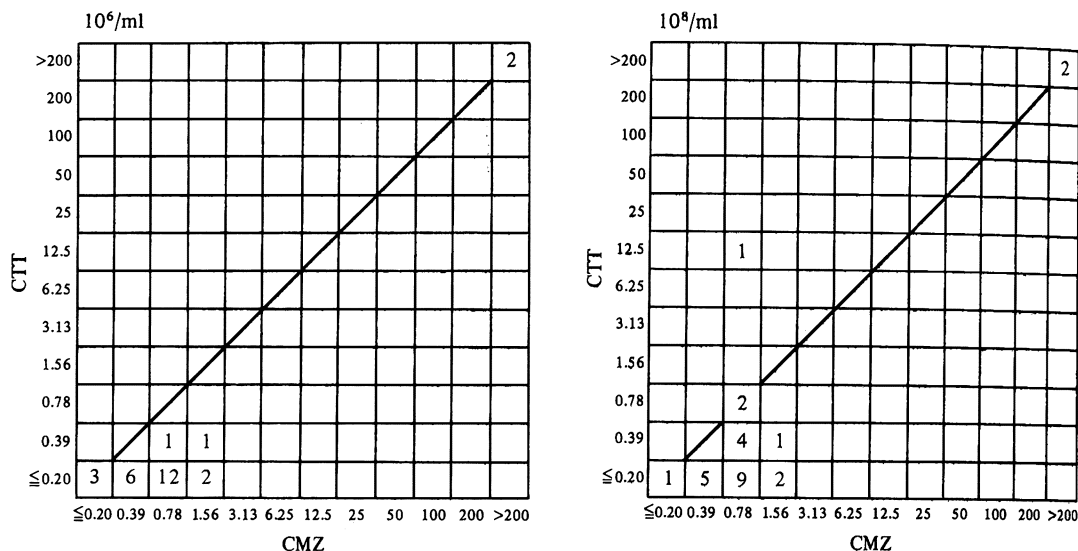
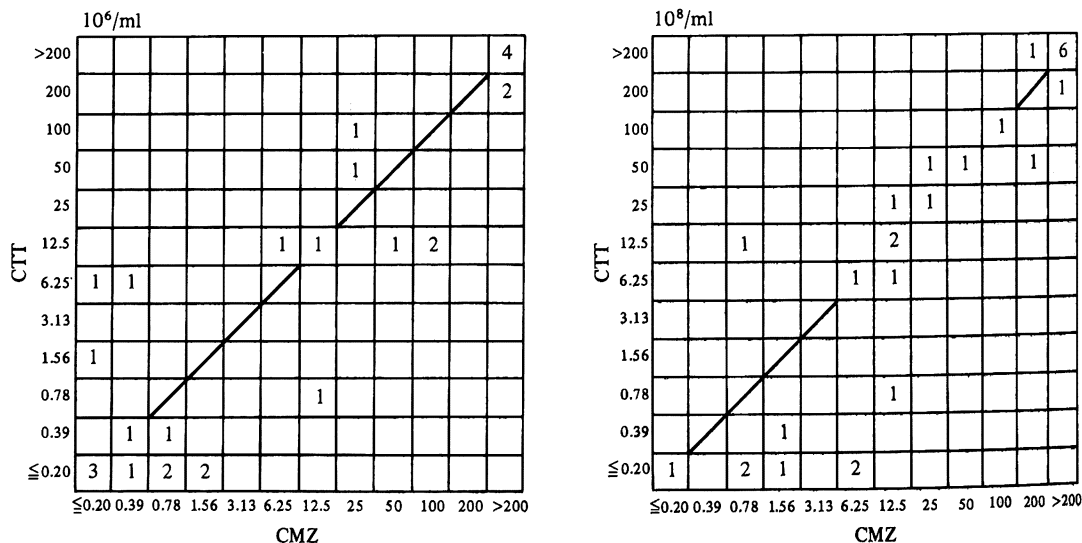
E. coli (27 strains)

Fig. 13 Correlogram of MIC

K. pneumoniae (27 strains)

種群ともに2株(7.4%)は両剤に200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性にあり、交叉耐性を示した。

K. pneumoniae に対しては $10^6/\text{ml}$ 接種で両剤が全く同一の感受性を示した菌株は9株(33.3%)におよび、本剤が1~4段階すぐれた感受性をもつ菌株は12株(44.4%)、CMZの方がすぐれた感受性を示す菌株は6株(22.2%)認められた。 $10^8/\text{ml}$ では13株(48.1%)が両剤

に同一の感受性を示し、CMZの方がすぐれた感受性をもつものは4株のみであるのに、本剤の方が1~5段階すぐれた感受性を示す菌株は10株(37.0%)におよんだ。しかし、両剤に対して100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は $10^6/\text{ml}$ 接種で6株(22.2%)、そのうち4株は完全に交叉耐性であり、 $10^8/\text{ml}$ 接種でも9株(33.3%)にみられ、うち6株は200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で交叉耐性を示した(Fig. 13)。

Fig. 14 Correlogram of MIC

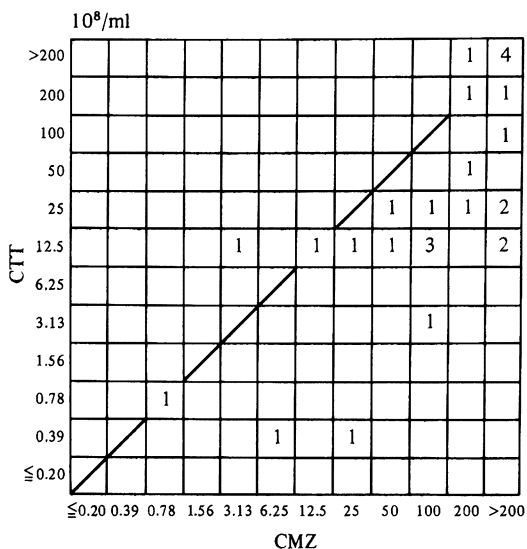
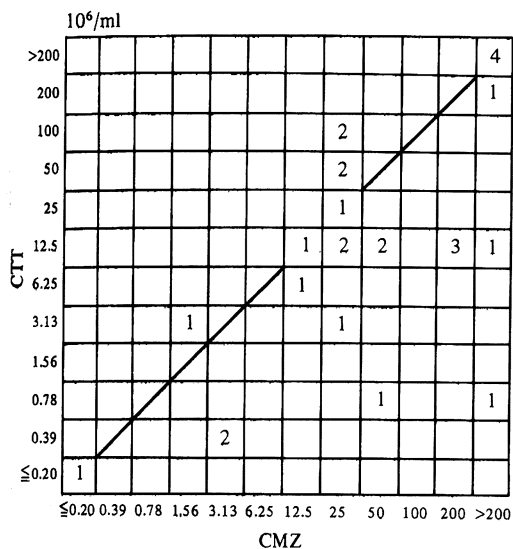
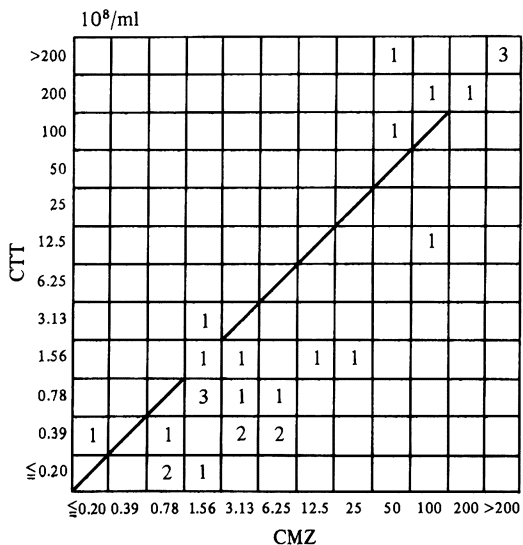
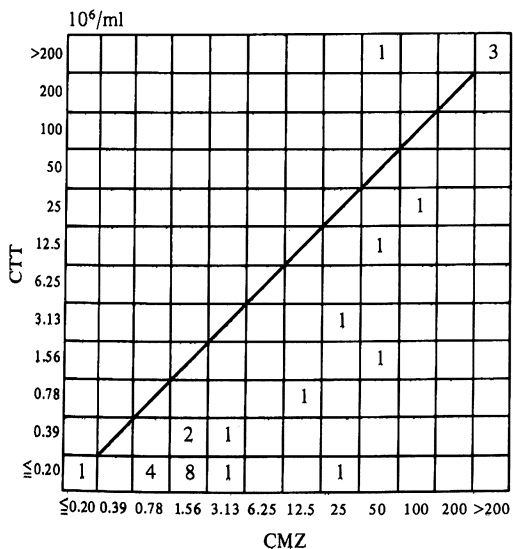
S. marcescens (27 strains)

Fig. 15 Correlogram of MIC

P. mirabilis (27 strains)

S. marcescens では $10^6/\text{ml}$ 接種で全く感受性が相関したものは 7 株 (25.9%) であり、そのうち 4 株は $200\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の交叉耐性を示した。本剤の方が 1~9 段階感受性がすぐれた菌株は 15 株 (55.6%) におよび、CMZ の方が 1~2 段階すぐれた菌株は 5 株のみであった。 $10^8/\text{ml}$ 接種でも同様の傾向を示し、全く感受性が相関したものは 7 株、うち 5 株が $200\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれ以上の交叉耐

性を示した。本剤の方が 1~5 段階すぐれた感受性をもつ菌株は 18 株 (66.7%) であるのに、CMZ の方が 1~2 段階すぐれた感受性をもつ菌株は 2 株のみであった (Fig. 14)。

P. mirabilis では Fig. 15 のごとく $10^6/\text{ml}$ 接種では CMZ のほうがすぐれた感受性を示すものは 1 株のみであり、22 株 (81.5%) の菌株に対しては本剤の方が 2~7

Fig. 16 Correlogram of MIC

P. vulgaris (27 strains)

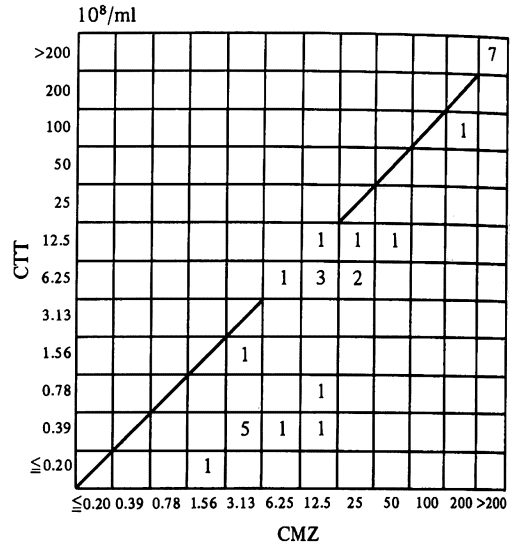
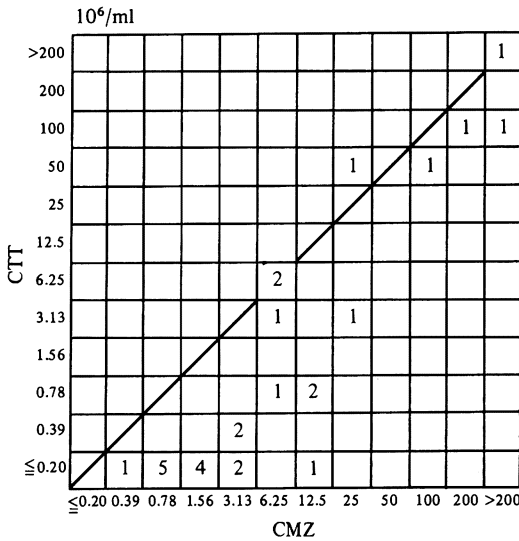


Fig. 17 Serum levels of CTT

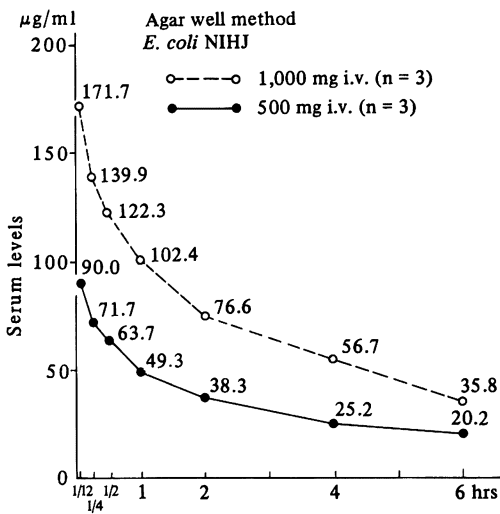
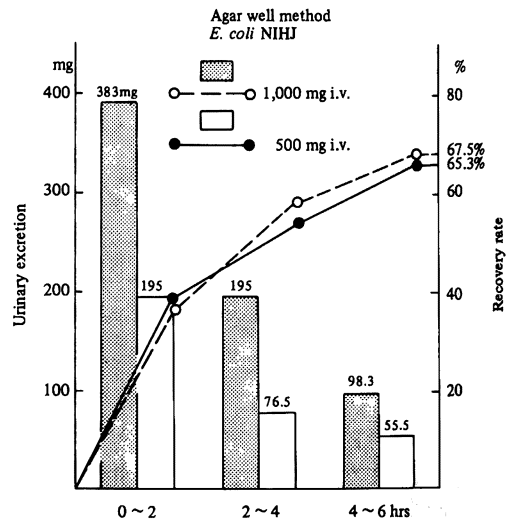


Fig. 18 Urinary excretion and urine levels of CTT



段階以上すぐれた抗菌力を示した。しかし、感受性が全く相関するものが4株にみられ、うち3株は200 μ g/ml以上で交叉耐性を示した。10⁶/ml接種でも200 μ g/mlまたはそれ以上の交叉耐性は4株に認められた。CMZが本剤に比し1~3段階すぐれた抗菌力を示す菌株は5株認められたが、本剤の方が1~5段階すぐれた菌株は17株(63.0%)におよんだ。

P. vulgaris に対しては Fig. 16 のごとく両接種群で CMZ が本剤よりもすぐれた抗菌力を示したのは1株の

みであった。実測値では10⁶/ml接種で200 μ g/ml以上の交叉耐性を示したものは1株だけであるが、10⁸/ml接種で7株が200 μ g/mlの交叉耐性を示したことから、この7株は両剤に高度耐性株でありかつ交叉耐性を有すると判断された。10⁶/ml接種で本剤の方が1~7段階すぐれた抗菌力を示したものは23株(85.2%)に達し、10⁸/ml接種で本剤の方がすぐれた感受性を示した菌株は17株(63.0%)であった。

2) 血中、尿中濃度ならびに尿中排泄測定成績

Table 1 Serum levels of CTT

Dose	Case	B.W. kg	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1,000 mg i.v.	H.K.	63	205.0	155.0	122.5	108.0	78.2	60.0	40.0
	N.N.	63	160.0	138.0	126.5	109.0	78.2	57.5	37.5
	S.N.	69	150.0	126.0	118.0	90.2	73.5	52.5	30.0
	Mean	65	171.7	139.9	122.3	102.4	76.6	56.7	35.8
500 mg i.v.	H.K.	63	97.5	80.0	70.5	52.5	42.5	27.5	22.5
	N.N.	63	82.5	70.0	62.0	48.0	40.0	25.0	20.2
	S.N.	69	90.0	65.0	58.5	47.5	32.5	23.0	17.5
	Mean	65	90.0	71.7	63.7	49.3	38.3	25.2	20.2

Agar well method, *E. coli* NIHJ, $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Urinary excretion and urine levels of CTT

Dose	Case	B.W. kg	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
			$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	mg	%
1,000 mg i.v.	H.K.	63	1,560	41.3	598	16.4	572	8.6	662.8	66.3
	N.N.	63	2,730	35.5	1,560	20.3	1,066	12.3	681.0	68.1
	S.N.	69	1,560	38.2	780	21.5	572	8.6	682.5	68.3
	Mean	65	1,950	38.3	979	19.4	737	9.8	675.4	67.5
500 mg i.v.	H.K.	63	936	37.4	342	16.4	306	11.6	327.0	65.4
	N.N.	63	900	29.7	540	15.7	576	13.8	296.0	59.2
	S.N.	69	1,080	49.7	234	13.8	324	7.8	356.5	71.3
	Mean	65	972	38.9	372	15.3	402	11.1	326.5	65.3

Agar well method, *E. coli* NIHJ

本剤 1,000mg 静注 5 分後、最高血中濃度は 3 名の平均で 171.7 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後血中濃度は 15 分後 139.9 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分後 122.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 102.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 76.6 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 56.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 35.8 $\mu\text{g/ml}$ と比較的緩徐に減衰した。500mg 静注投与群でも同様の傾向を示し、3 名の平均で 5 分後 90.0 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達したのち緩徐に減衰し、6 時間後にも 20.2 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がえられた。1,000mg、500mg 静注投与群の血中濃度は dose response が認められ、血中半減期は約 3 時間であった (Fig. 17, Table 1)。

本剤 1,000mg 静注後の尿中濃度は、3 名の平均で 2 時間までに最高値 1,950 $\mu\text{g/ml}$ がえられ、2 ~ 4 時間で 979 $\mu\text{g/ml}$ 、4 ~ 6 時間でも 737 $\mu\text{g/ml}$ と高い尿中濃度を示した。6 時間までの尿中回収率は 67.5% であった。500 μg 静注投与群でも 3 名の平均で 2 時間までに最高尿中濃度 (972 $\mu\text{g/ml}$) となり、2 ~ 4 時間で 372 $\mu\text{g/ml}$ 、4 ~ 6 時間でも 402 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高い尿中濃度がえら

れた。6 時間までに 3 名平均で 326.5mg が排泄され、6 時間までの尿中回収率は 65.3% であった (Fig. 18, Table 2)。

2. 臨床成績

UTI 薬効評価基準第 2 版による総合臨床効果の判定は、28 例中著効 2 例 (7.1%)、有効 12 例 (42.9%)、無効 14 例 (50.0%) であり、総合有効率は 50.0% であった。尿中細菌は 28 例中 9 例 (32.1%) で消失または減少をみ、膿尿は 28 例中 8 例 (28.6%) が消失し、1 例 (3.6%) は改善した (Table 4)。

疾患病態群別構成は単独感染が 28 例中 23 例 (82.1%) と大半を占め、混合感染は少なかった。カテーテル留置症例は第 1 群と第 5 群がそれぞれ 13 例と 3 例計 16 例 (57.1%) で全体の半数以上を占めた。群別有効率は第 1 群 38.5%、第 5 群 33.3% とカテーテル留置群では低く、第 3 群の 1 例、第 6 群の 2 例ではいずれも有効、第 2 群では 75.0%、第 4 群では 40.0% であった (Table 5)。

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CTT

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage	Bacteria isolated	Judgement by U.T.I. criteria			Side effect
									Symptoms	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	N.K.	84	M		C.C.C. Bladder stone	G-4	1 x 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	++	Poor	-
2	S.S.	75	M		C.C.C. B.T.	G-1	1 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ³	-	+++	Moderate	-
3	S.N.	68	M	45	C.C.C. B.P.H.	G-2	1 x 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁸ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	-	+++	Moderate	-
4	T.O.	74	F		C.C.C. B.T.	G-1	1 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>Enterobacter</i> 10 ⁷	+	++	Moderate	-
5	I.U.	80	M	47	C.C.C. B.T.	G-1	1 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>C. albicans</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
6	R.F.	73	M	56	C.C.C. B.P.H.	G-6	1 x 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁶	-	++	Moderate	-
7	M.N.	86	M		C.C.C. B.P.H.	G-2	1 x 5	GNF <i>S. marcescens</i> 10 ⁷	-	++	Poor	-
8	S.M.	67	M		C.C.C. B.P.H.	G-2	1 x 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴	-	+	Moderate	-
9	T.S.	83	F		C.C.C. B.T.	G-4	1 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴	-	+	Poor	-
10	N.T.	71	M		C.C.C. B.P.H.	G-2	1 x 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	-	+++	Excellent	-
11	T.H.	86	F		B.T.	G-1	1 x 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	-	++	Poor	-
12	F.Y.	58	F	54	V-V Fistula	G-1	1 x 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
13	C.S.	73	M	53	B.P.H.	G-5	1 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴	-	++	Poor	-
14	K.T.	78	M	46	B.T.	G-1	1 x 5	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁷ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ³	-	+	Poor	-

Table 3 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage	Bacteria isolated	Judgement by U.T.I. criteria			Side effect
									Symptoms	Pyuria	Overall clinical efficacy	
15	T.M.	71	M	52	Retropert. tumor	G-1	1 X 5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Moderate	-
16	K.K.	83	M	46	B.P.H.	G-1	1 X 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ³	-	++	Moderate	-
17	Y.K.	76	F	30	Fracture of femur	G-1	1 X 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	+	Poor	-
18	H.M.	77	M	56	Vesical stone	G-4	1 X 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	+++	Poor	-
19	S.S.	76	M	49	B.T.	G-1	1 X 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	-	+++	Poor	-
20	K.I.	79	M		Ureter tumor	G-3	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	+	Moderate	-
21	K.Y.	76	M	53	B.P.H.	G-1	2 X 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
22	T.H.	86	F	50	B.T.	G-1	2 X 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
23	H.K.	68	M		B.P.H.	G-4	2 X 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Moderate	Nausea
24	K.F.	77	M	46	B.T.	G-5	2 X 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵	-	++	Moderate	-
25	A.H.	69	M	45	B.P.H.	G-1	2 X 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10	-	++	Moderate	-
26	M.T.	66	M	55	Fracture of pelvis	G-5	2 X 5	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Poor	-
27	K.O.	67	M		Vesical stone	G-6	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	-	++	Moderate	-
28	Y.K.	76	F	30	Fracture of femur	G-4	2 X 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷	-	+	Excellent	-

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2		6
Suppressed			1	1 (3.6%)
Replaced	4	1	9	14 (50.0%)
Unchanged	2		3	5 (17.9%)
Efficacy on pyuria	8 (28.6%)	1 (3.6%)	19 (67.9%)	Case total 28
Excellent	2 (7.1%)		Overall effectiveness rate 14/28 (50.0%)	
Moderate	12 (42.9%)			
Poor (or Failed)	14 (50.0%)			

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

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st gr (Indwelling catheter)	13	46.4%		5	8	38.5%
	2nd gr (Post prostatectomy)	4	14.3%	1	2	1	75.0%
	3rd gr (Upper U.T.I.)	1	3.6%		1		100%
	4th gr (Lower U.T.I.)	5	17.9%	1	1	3	40.0%
	Sub total	23	82.1%	2	9	12	47.8%
Mixed infection	5th gr (Indwelling catheter)	3	10.7%		1	2	33.3%
	6th gr (No indwelling catheter)	2	7.2%		2		100%
	Sub total	5	17.9%		3	2	60.0%
Total		28	100%	2	12	14	50.0%

細菌学的効果では、本剤投与前に分離された34株中27株(79.4%)が除菌された。菌種別には *S. epidermidis* 1株, *E. coli* 6株, *K. pneumoniae* 1株, *Enterobacter* 2株, *P. vulgaris* 7株がすべて除菌された。*S. marcescens* は6株中5株, *P. rettgeri* 2株中1株, *P. aeruginosa* 6株中3株が消失したが, *S. faecalis* 2株はいずれも存続した。交代菌として *S. faecalis*, *C. albicans* が各6株, *P. aeruginosa* 5株, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 各2株, *Enterobacter* 1株が本剤投与後に出現した (Table 6)。

本剤投与により1例に一過性の悪心を認めたが治療は継続した。他に自覚的異常を認めたものはなかった。

本剤の投与前後に行った末梢血, 肝および腎の血液生化学的検査では Fig. 19 のごとく, 本剤に起因すると考えられる異常所見を認めなかった。

考 察

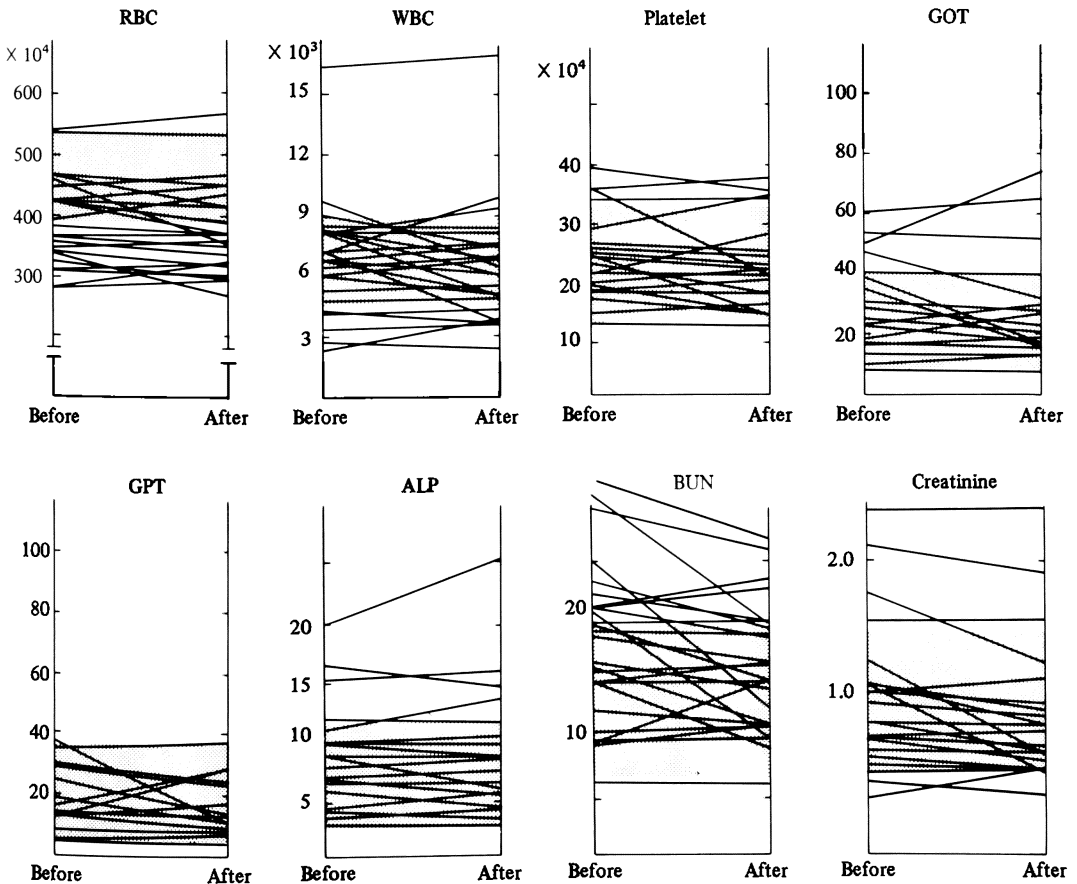
最近の抗生剤とりわけ Cephalosporin 系薬剤 (CEPs) の開発は目覚ましく, 基本母核の7位に methoxy 基を有する Cephamycin 系抗生剤は, いわゆる第二世代の CEPs としてその強い抗菌力と広い抗菌スペクトル, β -lactamase に対する安定性が期待されている。

Cephamycin 系抗生剤としてはすでに CFX, CMZ が

Table 6 Bacteriological response of CTT in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>S. faecalis</i>	2	0	2	6
<i>E. coli</i>	6	6 (100 %)	0	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 .%)	0	2
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100 %)	0	1
<i>S. marcescens</i>	6	5 (83.3%)	1	2
<i>P. rettgeri</i>	2	1 (50.0%)	1	
<i>P. vulgaris</i>	7	7 (100 %)	0	
<i>P. aeruginosa</i>	6	3 (50.0%)	3	5
GNF	1	1 (100 %)	0	
<i>C. albicans</i>	0	0	0	6
Total	34	27 (79.4%)	7	17

Fig. 19 Laboratory test before and after treatment with CTT



臨床の場で使用されるに到っているが、この両剤は従来の CEPs とくらべて β -lactamase に比較的安定であり、*S. marcescens* や *P. vulgaris* などにもかなりの抗菌力を有することが知られている。既報の著者らの成績^{2,3)}では、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は CMZ の方が CFX よりやや強いので、今回 CTT の比較薬剤として CMZ を選んだ。その結果、尿路感染症患者から分離した *E. coli* 27株の本剤に対する感受性は 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種のいずれも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下にそれぞれ24株(88.9%)、25株(92.6%)が分布した。一方、CMZ に対する *E. coli* の感受性ピークは 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種でともに $0.78\mu\text{g/ml}$ にみられ、約2段階本剤の方が CMZ より強い MIC を示した。このような抗菌力の差は *K. pneumoniae* を除く、*S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対しても認められた。とくに *S. marcescens* 27株に対しては 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種のいずれの場合でも $12.5\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認め、各接種群で18株(66.7%)が $25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、第三世代の CEPs である CTX および CZX の本菌に対する抗菌力に匹敵するものであった^{4,5)}。

本剤 1,000mg を one shot 静注した5分後には、最高血中濃度は3名の平均で $171.7\mu\text{g/ml}$ に達した。この値は他の CEPs と比べ約2倍高く、血中半減期も約180分で CMZ の約3倍長かった²⁻⁵⁾。500mg 静注群でも同様の血中濃度パターンを示し、両群間に dose response が認められた。

本剤 1,000mg を one shot 静注後2時間までの最高尿中濃度は $2,730\mu\text{g/ml}$, 3名の平均で $1,950\mu\text{g/ml}$ と他剤に比べ^{4,6)}さほど高くはないが、4~6時間でも3名の平均で $737\mu\text{g/ml}$ と比較的高い尿中濃度がえられ、尿中濃度が長時間高く維持されることが判明した。6時間までの尿中排泄率は67.5%であった。500mg 静注投与群でも同様の傾向を示した。

このように本剤の血中濃度および尿中濃度が比較的高く持続することから、尿路感染症治療に際しては1日2回の投与で十分な臨床効果が期待された。

今回、慢性複雑性尿路感染症28例に対し、本剤を1日1gまたは2gを分2で投与し、50.0%の総合有効率を得た。細菌学的には *E. coli* 6株および *P. vulgaris* 7株はすべて消失、*S. marcescens* 6株中5株が除菌され、本剤の基礎的検討成績を反映した結果となった。この成績は最近教室で行った第三世代の CEPs (CPZ, CTX, CZX, LMOX) の総合有効率57.1~90.5%には及ばないが⁴⁻⁷⁾、今回対象とした症例の疾患病態群別構成や分離菌種を考慮に入れば臨床に十分に評価されてよいと思われる。とくに *P. vulgaris*, *S. marcescens* のように第一世代の

CEPs で無効であった菌種に有効であったことは意義がある。しかしながら、本剤の投与後 *S. faecalis*, *C. albicans* 各6株を含む17株の交代菌が出現した。とくに *C. albicans* が投与後出現菌として多くみられたことは十分に留意すべきである。この結果は慢性複雑性尿路感染症の治療に際しては、強力な抗生剤の投与もさることながら、各患者の基礎疾患に対する配慮も大切であることを啓示するものであり、本剤のみならず第三世代の抗生剤が臨床応用される時が来ても、安易な使用は慎むべきであると思われた。今後きわめて広くかつ強い抗菌力をもつ抗生剤が臨床使用されようとしている。細菌は除菌されるが治療薬剤が少なく、あっても Amphotericin のように強烈な副作用をもつ抗真菌剤しか臨床使用されていない現状に鑑み、細菌感染症の化学療法後に交代菌として *C. albicans* のような真菌類を出現させぬよう考慮しなければ由々しい事態になることを銘記しなければならないと思われる。

おわりに

本邦で開発された新しい Cephamycin 系抗生剤である Cefotetan について基礎的、臨床的に検討した結果、*P. aeruginosa*, *S. faecalis* をのぞく尿路感染症に対して有用な抗生剤であると思われた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第2版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 26(S-1): 592~599, 1978
- 3) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 26(S-5): 542~549, 1978
- 4) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28(S-1): 829~838, 1980
- 5) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 柿本敏明, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二: 尿路感染症における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28(S-5): 797~811, 1980
- 6) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28(S-6): 768~778, 1980
- 7) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿本敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28(S-7): 871~881, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)
IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIRO GOTO, YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA,
MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SHINICHI NAGATA and CHAN YING FAI

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

SETSUO ASECHI, NICHIRO SAKAMOTO and KENJI NIIMURA

Division of Urology, Kagoshima City Hospital

KOZABURO NAGANUMA and KOJI IKEDA

Division of Urology, Miyakonojo National Hospital

Cefotetan (CTT, YM09330) is a new semi-synthesized cephamycin derivative developed in Japan.

Minimum inhibitory concentration of the drug against 135 bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in our hospital and affiliated hospitals were measured by agar dilution method. Surprisingly strong antibacterial activities of the drug were shown against *E. coli* both with inoculum size of 10^8 and 10^6 /ml. Stronger antimicrobial activities of the drug than CMZ and CEZ against *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens* were also demonstrated. However, a few cross resistant strains seem to exist.

A peak serum level of the drug was obtained 5 minutes after intravenous injection of 1,000 mg and 500 mg of the drug by cross over method, and recorded 171.7 $\mu\text{g/ml}$ and 90 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Decrease of the serum level seems to be delayed. Urinary recovery rate up to 6 hours after the administration reached to more than 65% in each group. The maximum urine levels were measured in the first urine voided within 2 hours after injection, and were estimated 1,950 $\mu\text{g/ml}$ and 972 $\mu\text{g/ml}$ in each group.

The drug was given to 28 cases of chronic complicated urinary tract infections with a daily dose of 1 to 2 g for 5 days. Overall clinical effective rate was evaluated to be 50%. Eradication rate of urinary bacteria reached 79.4%. Only a patient complained transient nausea during the treatment. No other adverse effect and no abnormal laboratory finding were noticed.