

Cefotiam (SCE-963) にかんする基礎的、臨床的研究

山本俊幸・菅 栄・加藤政仁・永坂博彦・森 幸三・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

北浦三郎・南条邦夫・加藤鋭一

名古屋市立東市民病院内科

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品工業株式会社および日本チバガイギー株式会社に開発された、新しいセファロスポリン系抗生物質で、広域抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に対しては Cefazolin, Cephaloridine および Cephalothin より著しく強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的で、強い β -lactamase 抵抗性を持つといわれ、また、生体ではほとんど代謝されず、肝、腎への移行が良好で、高い尿中・胆汁中濃度を示すといわれている。今回、私共は CTM について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

基礎的検討

〔実験方法〕

胆汁中移行については、従来私共が行っているラット剔出肝灌流を行い、灌流時の胆汁中濃度および胆汁中排泄量を測定した。濃度の測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌とし、DST agar medium を使用する平板ディスク法を用い、標準曲線は pH 7.2 の phosphate buffer で希釈した。なお、胆汁も同一の buffer で 8 倍に希釈して測定に供した。

灌流条件としては、装置内温度は $40\sim 42^{\circ}\text{C}$ に調節し、灌流液圧は 14cm 水柱、灌流液は生理的食塩水で 1.2 倍に希釈した SD 系ラットのヘパリン処理血液 150ml を使用した。また、薬剤は肝灌流開始約 30 分前に灌流液中濃度が $50\mu\text{g/ml}$ になるよう調整使用した。肝ドナーは、24 時間絶食の 200g 前後のウイスター系雄性ラット

の肝を用い、平均肝重量は $8.3\pm 2.2\text{g}$ 、平均灌流速度は $3.99\pm 0.39\text{ ml/肝g/min}$ 、平均胆汁排泄量は $0.10\pm 0.005\text{ ml/肝g/hr}$ であった。

〔実験結果〕

CTM の胆汁中濃度は、3 例の平均値でみると、最初の 1 時間では $1867\pm 377\mu\text{g/ml}$ 、2 時間目 $1813\pm 420\mu\text{g/ml}$ 、3 時間目 $1333\pm 528\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した (Table 1)。

排泄量についても同様であり、最初の 1 時間に $1440\pm 589\mu\text{g}$ 、2 時間目 $1547\pm 463\mu\text{g}$ 、3 時間目 $1003\pm 356\mu\text{g}$ であり、3 時間の合計で $3989\pm 706\mu\text{g}$ 、79.9% であった (Table 2)。

次に、同様の方法で行った胆汁中排泄量を他のセファロスポリン系抗生物質についてみると $\text{CTM} > \text{CED} \geq \text{CEZ} > \text{CFT} \geq \text{CTZ} \geq \text{CEX} > \text{CET} > \text{CER} > \text{CEC}$ の順となった (Table 3)。

臨床的検討

1. 臨床成績

胆道感染症を主とした内科的感染症に本剤を使用した結果について述べる。

症例は 36 歳から 79 歳にわたる男性 4 例、女性 2 例の計 6 例であり、その内訳は胆石症に合併した胆のう炎 4 例、レンメル症候群に合併した胆管炎 1 例、気管支喘息および心不全に合併した肺炎 1 例である。

Table 1 Biliary concentration of CTM by perfusion technique of isolated rats liver (normal) $\mu\text{g/ml}$

No.	0~60min.	60~120min.	120~180min.
1	1600	1600	1920
2	2400	2400	640
3	1600	1440	1440
Mean $\pm$ S.D.	1867 ± 377	1813 ± 420	1333 ± 528

Method : Paper disc method

Test organism : *Proteus mirabilis* ATCC 21100

Medium : D.S.T. agar

Standard : 1/15M phosphate buffer pH7.2

Table 2 Biliary excretion of CTM by perfusion technique of isolated rats liver (normal) μg

No.	0~60min.	60~120min.	120~180min.	Total (%)
1	720	1040	1344	3104(82.7)
2	2160	2160	512	4832(80.5)
3	1440	1440	1152	4032(76.5)
Mean $\pm$ S.D.	1440 $\pm$ 589	1547 $\pm$ 463	1003 $\pm$ 356	3989 $\pm$ 706(79.9)

Table 3 Biliary excretion of cephalosporins by perfusion technique of isolated rats liver (normal)

Cephalosporin	No. of cases	$\mu\text{g} \pm \text{S.D.}$			
		0~60min.	60~120min.	120~180min.	Total (%)
Cephalothin (CET)	5	135.0 $\pm$ 24.6	43.4 $\pm$ 8.3	8.1 $\pm$ 3.9	186.5 $\pm$ 23.5(2.5)
Cephaloridine (CER)	6	23.9 $\pm$ 5.6	43.5 $\pm$ 7.3	41.1 $\pm$ 8.6	108.5 $\pm$ 20.3(1.4)
Cefazolin (CEZ)	6	964.2 $\pm$ 189.8	775.7 $\pm$ 160.8	605.2 $\pm$ 139.0	2345.1 $\pm$ 364.0(31.3)
Cephadrine (CED)	5	1145.0 $\pm$ 275.0	847.0 $\pm$ 250.0	452.0 $\pm$ 70.0	2440.0 $\pm$ 581.0(32.6)
Ceftazolidine (CTZ)	5	647.0 $\pm$ 129.3	595.2 $\pm$ 93.7	389.8 $\pm$ 83.3	1631.0 $\pm$ 273.9(21.8)
Cephalexin (CEX)	5	571.0 $\pm$ 157.0	529.0 $\pm$ 109.0	308.0 $\pm$ 49.0	1408.0 $\pm$ 298.0(18.8)
Cephacetrile (CEC)	6	4.4 $\pm$ 1.1	4.1 $\pm$ 1.0	3.0 $\pm$ 0.9	14.1 $\pm$ 2.8(0.2)
Cefatrizine (CFT)	6	854.5 $\pm$ 209.8	680.0 $\pm$ 177.0	455.0 $\pm$ 112.8	1989.5 $\pm$ 479.1(24.6)
Cefotiam (CTM)	3	1440.0 $\pm$ 589.0	1547.0 $\pm$ 463.0	1003.0 $\pm$ 356.0	3989.0 $\pm$ 706.0(79.9)

投与量ならびに投与方法は全例1日2gで、1回1gを100~500mlの糖液あるいは電解質液に溶解して朝夕2回点滴静注した。なお、点滴時間は0.5ないし2時間とした。

投与日数は10日から16日間であり、平均投与日数は11.7日間である。

臨床効果の判定は薬剤投与後7日以内にすべての自・他覚症状の消失ないしは著しい改善のみられたものを著効(++)、7日以内に明らかな改善のみられたものを有効(+)、10日以内に改善のみられなかったものを無効(-)とした。

その結果、著効2例、有効3例、無効1例であった。

細菌学的には症例1においてPTCドレナージから得られた肝内胆汁より *Klebsiella pneumoniae* を検出したが、本剤投与6日目には菌陰性化し、細菌学的にも有効であった。また、症例6では喀痰中より *E. coli* および *Klebsiella pneumoniae* を検出したが、本剤12日間投与後の喀痰中より *Enterobacter cloacae* および *Pseudomonas aeruginosa* を検出し、菌交代を認めた。他の4例においては急性期の症状が強く、十二指腸液の採取が不可能であった(Table 4)。

2. 副作用

副作用については、本剤を投与した6例全例で自覚的

な副作用はみられなかった。他覚的所見として本剤の使用前後に血液学的あるいは生化学的検査を行った症例について検討を加えたところ、症例3、4、6において本剤使用後明らかな貧血を認め、症例4、6については基礎疾患によるものと考えられるが、症例3についてはその原因が本剤によるものかどうかは不明である。その他、肝機能(GOT, GPT, Al-P, Bilirubin)、腎機能(BUN)については、すでに異常高値を示した症例が多かったが、いずれもさらに増悪させることはなかった(Table 5)。

考 按

CTMの胆汁中移行については、ラット、ウサギ、イヌにおいて20gm/kg筋肉内投与時にそれぞれ約30%、1.2%、3%が投与6時間以内に胆汁中に排泄され、イヌにおいてはCEZの約2倍の胆汁中排泄率を示したとされている¹⁾。

私共の成績は、ラット剔出肝灌流という特殊な条件下のものであり、これら成績と比較することは困難であるが、灌流3時間目の排泄率が79.9%を示したことは、すでに報告してきた他のセファロsporin剤の胆汁中排泄率²⁾に比して著しく高値であり、もっとも興味深いところである。

Table 4 Clinical responses to CTM treatment

No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Daily dose (g)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	Y. O.	37	f	41	Cholecystitis (Cholelithiasis)	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	2.0 D.I.	10	+	-
2	K. S.	73	f	53	Cholangitis (Lemmel syndrome)	?	2.0 D.I.	11	+	-
3	S. K.	36	m	76	Cholecystitis (Cholelithiasis)	?	2.0 D.I.	11	+	-
4	S. M.	63	m	38	Cholecystitis (Cholelithiasis, DIC)	?	2.0 D.I.	16	+	-
5	Y. S.	60	m	55	Cholecystitis (Cholelithiasis)	?	2.0 D.I.	10	+	-
6	T. Y.	79	m	55	Pneumonia (Asthma bronchiale (Congestive heart failure))	<i>E. coli</i> → <i>F. cloacae</i> <i>K. pneumoniae aeruginosa</i>	2.0 D.I.	12	-	-

臨床的には中等症ないし重症の胆道感染症5例、呼吸器感染症1例に使用した結果、著効2例、有効3例、無効1例の成績を得た。症例数が少なく、この成績で結論は出せないが、胆道感染症の全例に著効ないし有効の成績が得られたことは、本剤の胆汁中移行が良好であるという基礎実験の成績とあいまって興味ある所見と考える。

副作用については自覚的なものは全例で認められなかった。血液学的に貧血を来したものが1例あったが、比較的軽度でその原因が本剤によるとの確証は得られていない。

ま と め

以上、私共は Cefotiam (SCE-963) について基礎的、臨床的に検討を加え、下記の結果を得た。

1. ラット刷出肝灌流時の胆汁中排泄量は他のセファロスポリン剤 (CET, CER, CEZ, CEC, CTZ, CEX, CED, CFT) に比して著しく高値であった。

2. 臨床的には中等症ないし重症の胆道感染症5例、呼吸器感染症1例に使用し、著効2例、有効3例、無効1例の成績であった。

副作用としては、1例に貧血が認められたが、他に自・他覚的異常はみられなかった。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会 新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 2) 山本俊幸, 岡田和彦, 春日井将夫, 加藤政仁: Cefatrizine に関する基礎的臨床的研究. *Japanese J. Antibiotics* 30 (10): 763-769, Oct. 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

TOSHIYUKI YAMAMOTO, SAKAE KAN, MASAHITO KATO, HIROHIKO NAGASAKA,

KOZO MORI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine,

Nagoya City University, School of Medicine

SABURO KITaura, KUNIO NANJO and JOICHI KATO

Department of Internal Medicine

Nagoya City Higashi Hospital

Laboratory and clinical studies on cefotiam (SCE-963) were carried out and the following results were obtained.

1. The biliary excretion of cefotiam in the perfusing isolated liver of rat was strikingly higher than other cepharosporins (cephalothin, cephaloridine, cefazolin, cephacetrile, ceftazol, cephalixin, cephradine, cefatrizine).
2. Cefotiam was given to 6 patients with moderate or severe biliary tract infection (5 patients) and respiratory tract infection (1 patient). Responses were excellent in 2 patients, good in 3 and poor in 1. As a side effect, anemia was observed in 1 case.