

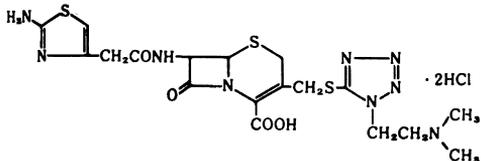
外科領域における Cefotiam (SCE-963) の基礎的および臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木一也・土井孝司・石川 周・高岡哲郎
 名古屋市立大学医学部第一外科学教室

はじめに

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である cefotiam (CTM, SCE-963)は、β-lactamase に対する抵抗性が強く、グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すとともに従来の cephalosporin 系薬剤の耐性菌にも抗菌力を示すと報告¹⁾されている。また本剤の安全性については、既に動物実験により検討されており、急性毒性・亜急性・慢性毒性など特に問題点がないことがわかっている。Fig. 1 に本剤の化学構造式を示す。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



今回、われわれは本剤の提供を武田薬品工業株式会社より受け、外科領域における基礎的および臨床的検討を行い、本剤の有用性について若干の結論を得たので報告する。

(1) 抗菌力

a. 実験方法

外科病巣分離の *E. coli* 27株と *Klebsiella* 27株について、CTM の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を求め、同時に cefazolin (以下 CEZ) のそれと比較検討した。

b. 成績

E. coli について、原液接種による MIC の分布を検討すると Fig. 2 の如く、CTM の MIC のピークは 0.8 μg/ml にあり、また 27 株中 21 株は 6.3 μg/ml 以下の良好な感受性であった。これと比較して CEZ では MIC のピークは 6.3 μg/ml と CTM と比べ 3 管ほど高く、

Fig. 3 Cross sensitivity

E. coli 27 str. (×1)

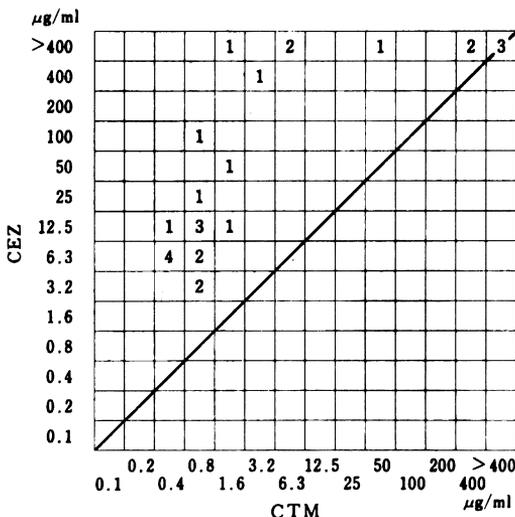
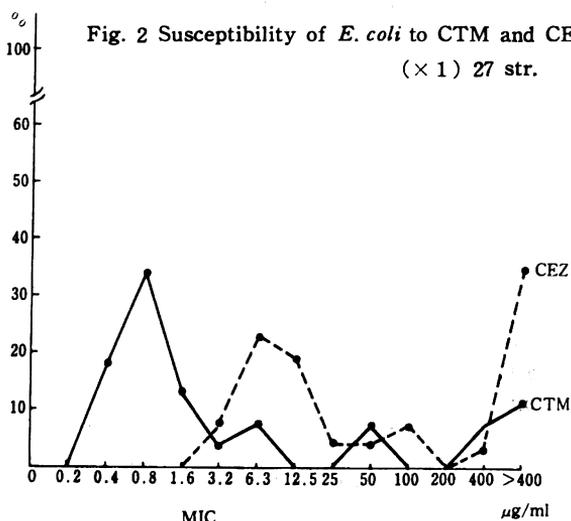


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to CTM and CEZ

(×1) 27 str.



また 100 μ g/ml 以上の耐性菌は11株と多くなっていた。またこの時の感受性相関をみると Fig. 3 の如く、CEZ より CTM は優れた抗菌力を示していることが明らかであった。また同様に100 倍希釈液接種時の MIC の分布をみると Fig.4 の如くとなった。すなわち CTM の MIC のピークは 0.2 μ g/ml と極めて良好となり、また CEZ ではピークは 1.6 から 3.2 μ g/ml に分布していた。またこの時の感受性相関は Fig. 5 の如く CEZ より CTM の方が優れていることが明らかであった。

Klebsiella 27 株についても同様に検討した。原液接種時の MIC の分布は Fig. 6 に示した。

すなわち CTM の MIC の分布は 2 峰性となり、各々のピーク値は 0.8 μ g/ml と 200 μ g/ml となってい

た。

しかしながら 6.3 μ g/ml 以下の MIC の株は 27 株中 20 株と全体的には良好な感受性を示していた。これに対して CEZ では MIC のピークは 3 峰性にわかれ、6.3 μ g/ml, 100 μ g/ml, 400 μ g/ml 以上となっており、CTM と比べ 100 μ g/ml 以上の株が多く、27 株中 13 株と耐性菌の増加がみられている。またこれらの感受性相関をみると Fig. 7 の如く、CEZ より CTM の方が優れていることが明らかであった。さらに 100 倍希釈液接種時についても検討を加えると、その MIC の分布は Fig. 8 の如くとなる。すなわち CTM の MIC のピークは 0.2 μ g/ml となり、CEZ の 3.2 μ g/ml と比べ約 4 倍も優れた抗菌力を示していた。またこの時の感受性

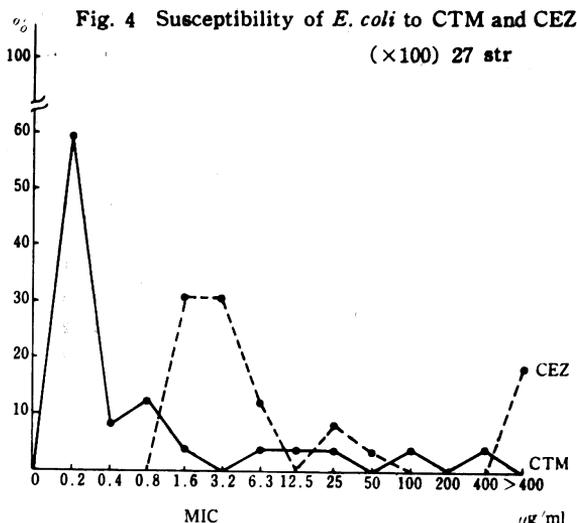
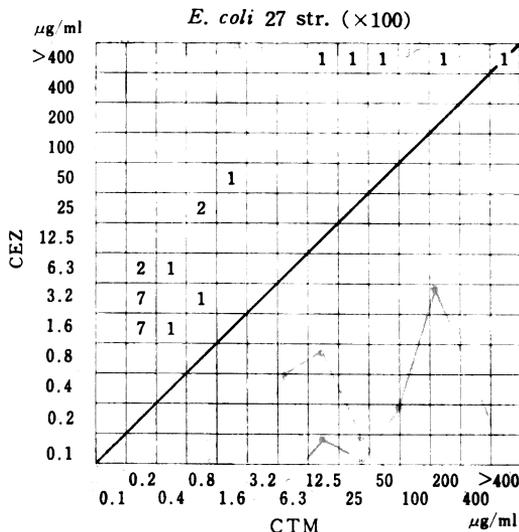
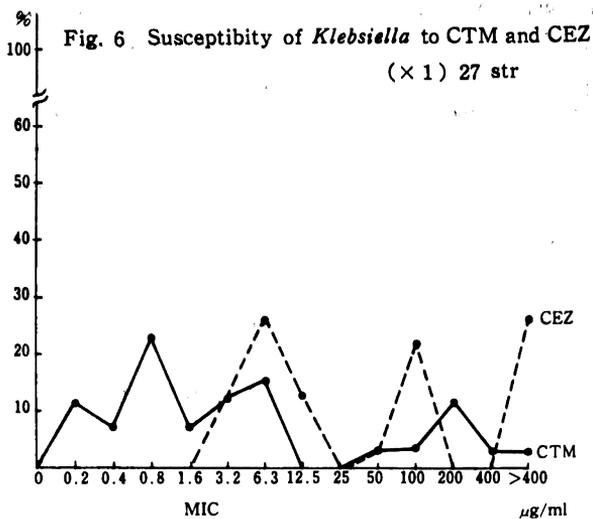
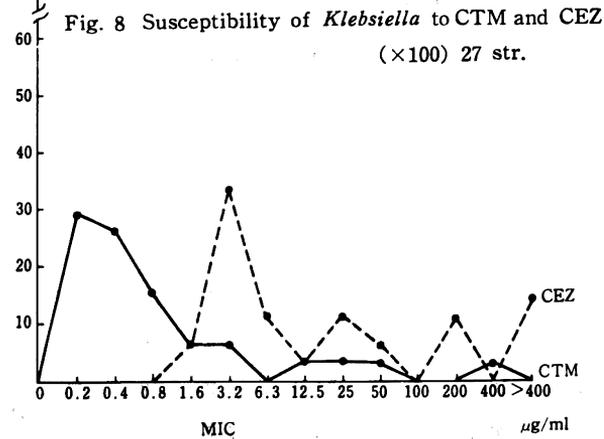
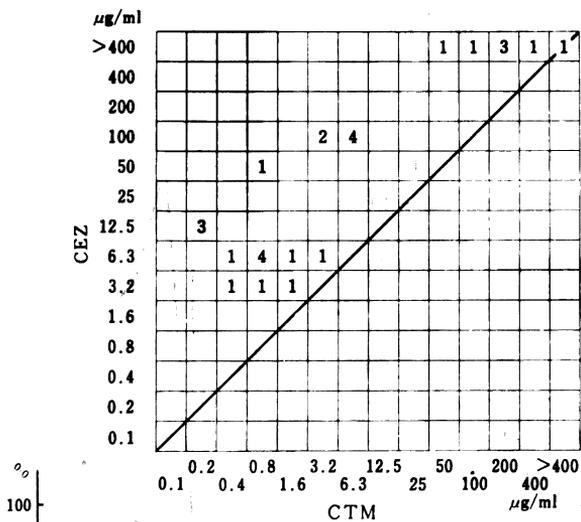


Fig. 5 Cross sensitivity



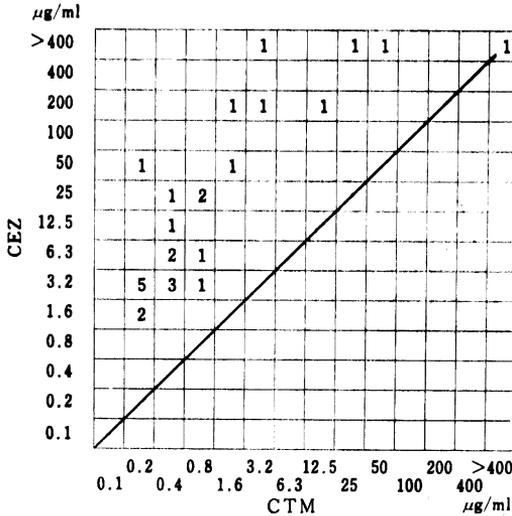


**Fig. 7 Cross sensitivity
Klebsiella 27 str. ($\times 1$)**



相関をみても CEZ より CTM が優れた MIC を示すことが明らかとなった (Fig. 9)。

Fig. 9 Cross sensitivity
Klebsiella 27 str. (×100)



(2) 胆汁中移行

a. 対象ならびに測定方法

胆道系に疾患を有する臨床例 1 例において CTM の胆汁中移行を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法にて行い、スタンダードには血清用には Moni-trol I を、胆汁用には被験者の胆汁を用いた。

b. 成績

症例は60歳の男性で総胆管癌による閉塞性黄疸に対して PTC ドレナージが施行してある。測定時の肝機能は黄疸指数 36, 総ビリルビン値 7.2mg/dl とまだ高値を示していたが, CTM を 250mg 筋注後の血清中濃度および時間毎に回収した胆汁中濃度を測定した。

血清中濃度は30分後にピーク値があり 9.45µg/ml を

示し, 以後 1 時間値 6.55µg/ml, 2 時間値 4.70µg/ml, 4 時間値 0.91µg/ml とすみやかに低下し, 6 時間後には測定されなかった。これに対して胆汁中濃度は, そのピーク値は投与後 2~3 時間にあつて 2.43µg/ml と低濃度に測定され, 6 時間までの胆汁中回収率も 0.034% と低いものであつた (Table 1, Fig. 10)。

本剤の胆汁中移行については比較的良好的な移行を示すという報告が多いが, 本症例は, まだ閉塞性黄疸が完全には改善されておらず, また排泄胆汁量も少ない等の肝機能障害が存在したため低い測定値になったと考えられた³⁾。

(3) 臨床使用成績

a. 症例および投与方法・投与量

外科的感染症13例に CTM を使用し, その有用性について検討した。投与方法は, 筋肉内投与 4 例, one

Fig. 10 Serum and bile levels of CTM (250mg i. m.)

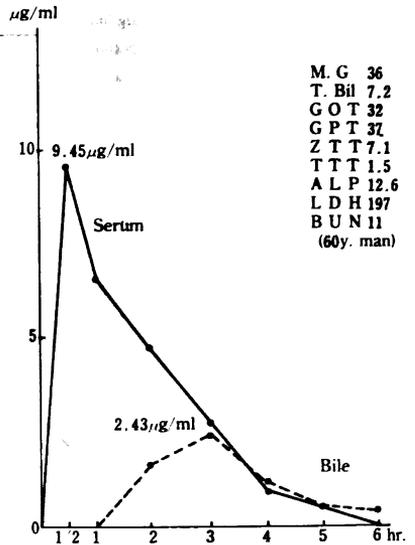


Table 1 Serum and bile levels of CTM

(250mg i. m.)

Hours		1/2	1	2	4	6
		µg/ml				
Serum	µg/ml	9.45	6.55	4.70	0.91	0

Hours		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	0~6	
Bile	µg/ml	0	1.65	2.43	1.1	0.43	0.38		85.1µg
	ml	14	16	11.2	17.5	18.2	12		
	µg	0	26.4	27.2	19.3	7.7	4.5		0.034%

Table 2 Clinical results of CTM

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism, Sensitivity	Routs	Daily dose (mg×time) 0.25×2	Duration (day)	Total dose (g)	Side-effect	Evaluation	Remarks
1	73	m	Carbuncle	<i>S. epidermidis</i> (CEZ#)	i.m.	"	7	3.5	None	Good	Incision
2	81	m	Furuncle	<i>S. epidermidis</i> (CEZ# GM#)	"	"	8	4.0	"	Fair	Incision
3	50	f	Cholecystitis (Cholelithiasis)		"	"	6	3.0	"	Excellent	
4	65	m	Necrotising fasciitis	<i>S. aureus</i> (CEZ#) Anaerobes (CEZ#)	d.i.	"	8	4.0	"	Poor	Diabetes m.
5	52	f	Intrapelvic infection (Rectal cancer)	<i>Klebsiella</i> (CEZ# GM#)	"	1.5×2	7	21.0	"	Excellent	
6	77	m	Subphrenic abscess after gastrectomy	<i>Klebsiella</i> (CER + GM#)	"	1.0×2	6	12	"	Poor	
7	40	m	Subphrenic abscess after operation	<i>S. epidermidis</i> (CEZ#)	"	"	19	38	"	Fair	Drainage
8	74	m	Perineal wound infection (Rectal cancer)	{ <i>Enterobacter</i> (CEZ# GM#) <i>P. mirabilis</i> (CEZ# GM#)	i.v.	0.5×2	8	8.0	"	Good	
9	66	m	Wound infection	<i>P. cepacia</i> (CEZ- GM-)	"	1.0×2	5	10	"	Good	
10	68	f	Wound infection (Cholelithiasis)	<i>E. aerogenes</i> (CEZ# GM#)	"	"	5	10	"	Good	
11	64	m	Postoperative pneumonia (Lung cancer)	<i>Klebsiella</i> (CEZ#GM#)	d.i.	2.0×1	6	12	"	Good	
12	61	f	Acute cholangitis	<i>Citrobacter</i> (CEZ- GM-)	"	2.0×2	8	32	"	Fair	PTC-drainage
13	12	f	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i> (CEZ#GM#)	"	1.0×2	6	12	"	Poor	Appendectomy drainage

shot 大静脈内投与3例, 点滴静注6例であり, 1日投与量は0.5gから4gまでとなっている。症例の年齢は12歳から81歳となっていた (Table 2)。

b. 成績

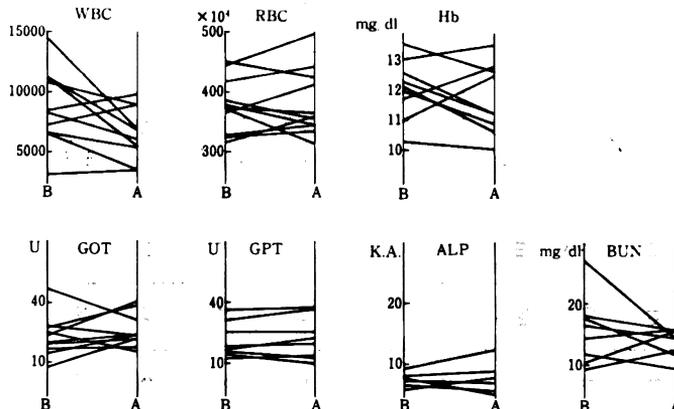
症例1は73歳男, 頭部瘻で *S. epidermidis* を検出しており切開を併用したが, 速やかに炎症症状が消失したので有効とした。症例2は81歳男, 前胸部瘻で切開により *S. epidermidis* と *Neisseria* を検出したが炎症所見は一時軽快するも膿汁排泄は持続したのでやや有効とした。症例3は50歳女, 右季肋部痛と発熱を伴った胆嚢炎で, 本剤投与により2日後より解熱し著効であった。軽快後の術中胆汁より真菌を検出している。症例4は65歳男, 糖尿病に合併した右足の壊死性筋膜炎で, 膿汁より *S. aureus* と嫌気性菌を検出した。本剤を8日間投与したが症状の改善が見られなかったので無効とした。症例5は52歳女, 直腸癌術後 (low anterior resection) の骨盤内感染で, ドレーンより *Klebsiella* を検出した。術後10日目より下痢と39°Cの発熱があり腹部ドレーンより膿汁量が増加したので本剤を投与した。投与開始3日後には解熱し, 下痢も治まったので著効とした。症例6は77歳男, 胃癌術後の横隔膜下膿瘍で, 術後15日目より38.5°Cの発熱があり腹部創より膿汁排泄を認めた。膿より *Klebsiella* を検出したが, 本剤6日間投与した結果症状の軽快がみられなかったので無効と判定した。症例7は40歳男, 後腹膜膿瘍術後の横隔膜下膿瘍で, ドレーン手術により *S. epidermidis* を検出した。本剤投与により発熱, 膿汁分泌はやや減少したが, *E. coli* と *P. aeruginosa* へ菌交代したのでやや有効とした。症例8は74歳男, 直腸癌術後の会陰部創感染で膿汁より *Enterobacter*, *P. mirabilis* を検出した。本剤投与により膿汁は減少し, 漿液性となったので有効とした。症例9は66歳男, 下肢拘縮に対するアキレス腱延長術後の創感染で *P. cepacia* を検出し本剤は抗菌力を示さないと

考えられたが, 本剤投与後, 創が治療傾向となったので臨床的に有効とした。症例10は68歳女, 胆石症・十二指腸憩室の手術後の創感染で, 分泌物より *E. aerogenes* を検出した。本剤投与により発熱は下降傾向にあるもやや持続したが創部の分泌物は減少したので有効とした。症例11は64歳男, 肺癌にて右肺切除術後の肺合併症で喀痰より *Klebsiella* を検出した。本剤投与により発熱, 白血球増多, 喀痰などの所見などが改善され喀痰よりの *Klebsiella* も消失したので有効とした。症例12は61歳女, 閉塞性黄疸に合併した胆管炎で発熱と軽い右季肋部痛を認めた。本剤投与開始3日目に PTC ドレーンを施行したため解熱を認めたが, その他の所見はあまり改善されなかったのでやや有効とした。症例13は12歳女, 虫垂穿孔性腹膜炎で, 虫垂切除・ドレーンを施行した。腹腔内膿汁より *E. coli* を検出した。本剤を6日間投与したが膿汁は減少せず, また発熱, 白血球数等改善が見られなかったので無効と判断した。gentamicin 生食液によるドレーン洗滌と lincomycin の全身投与により軽快した。

以上, 外科的感染症13例に CTM を使用した結果, その有効性は著効2例, 有効5例, やや有効3例, 無効3例であった。著効および有効例をもって有効とすると, その有効率は13例中7例で53.8%とやや低くなっているが, やや有効, 無効の中には基礎疾患の重篤なものや, 難治性感染症も含まれており, また横隔膜下膿瘍や腹腔内膿瘍などの排膿処置の必要な症例も含まれていることから考えると, この成績は外科的感染症に対する有用性としてまずまずなものと思われる。

本剤投与による副作用に関しては発疹・悪心等の自覚的なものは全例認めず, また臨床検査値上でも症例7, 10, 11, 12はいずれも本剤投与前より肝機能検査値の異常を認めており, 本剤投与によると考えられる異常値は全例認めなかった (Fig. 11)。

Fig. 11 Clinical laboratory findings in patients treated with CTM



(4) 考 按

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である CTM について外科領域における基礎的・臨床的検討をおこなった。

まず抗菌力に関しては、*E. coli* および *Klebsiella* に対して優れた MIC を示し、従来より使用されている cephalosporin 系抗生剤の中で最も抗菌力の優れた CEZ よりも 2~3 管の差をもって良好な感受性を示していた。またこれらの感受性相関を検討した結果、CEZ 耐性菌にも比較的抗菌力を有することが示され、MIC 上では非常に優れた抗生物質であることが考えられた。

本剤の胆汁中移行について、PTC ドレナージを施行した閉塞性黄疸の 1 例について検討したが、測定時に依然として肝機能障害、黄疸が残っていたため予想した通り本剤の胆汁移行は低く、250mg 筋注投与時の胆汁中ピーク値は 2.43 μ g/ml で 6 時間までの回収率は 0.034% であった。諸家の報告によると本剤の胆汁中移行は比較的良好であるが、今回の我々の成績では他の抗生剤と同様に肝障害の存在のための胆汁中排泄が不良となったものと考えられた。

外科的感染症 13 例に CTM を使用し、その有用性について検討したが、13 例中著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 3 例で、有効以上の有効率は 53.8% と数値上やや低い成績であった。しかしこれらのうちやや有効、無効例を検討すると、基礎疾患の重篤なものや難治性感染症が含まれており、これらを含ませて本剤の外科的感染症への有用性を考えると、まずまずの成績と言つてよいと思われた。

副作用に関しては、本剤が cephalosporin 系抗生剤

であることより、遅延型のアレルギー反応その他が予想されたが、今回我々の検討した 13 例においては何ら自覚的副作用は認めず、また臨床検査値上でも本剤投与前より既に異常値を示していた 4 例を含んで検討した結果でも、本剤投与による悪化傾向は全例認められず、本剤の安全性についてもまずまずと考えられた。

(5) 結 語

外科領域において cefotiam (SCE-963) の基礎的、臨床的検討を行い次の結果を得た。

- (1) Cefotiam の抗菌力は外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella* に対して CEZ よりも MIC において 2~3 管優れた抗菌力を示した。
- (2) 本剤の胆汁移行を閉塞性黄疸患者で検討した結果、250mg 筋注 2~3 時間後に最高値 2.43 μ g/ml を示した。
- (3) 外科的感染症 13 例に本剤を使用し、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 3 例であり、基礎疾患の重篤さや、その他の条件を考慮に入れると、まずまずの成績であった。
- (4) 副作用に関しては、13 例全例とも本剤投与に起因すると考えられる自他覚的異常は認めなかった。

文 献

- 1) 第 26 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム SCE-963. 1978
- 2) MIC 測定法改訂委員会: Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 鈴木芳太郎: 胆道感染の化学療法に関する研究。名市大医誌 28(3): 875~898, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, ICHIYA SUZUKI, TAKASHI DOI,
SYU ISHIKAWA and TETSUO TAKAOKA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Basic and clinical studies on cefotiam (SCE-963) were performed and following results were obtained,

1) Antibacterial activity

Antibacterial activities of cefotiam and cefazolin was examined against *E. coli* and *Klebsiella*, and cefotiam was found to be more active than cefazolin.

2) Biliary excretion

In a patient with obstructive jaundice due to cholangiocarcinoma, the biliary excretion of cefotiam was examined. Peak bile level (2.43 μ g/ml) appeared 2~3 hours after 250 mg i.m. administration.

3) Clinical effectiveness

Cefotiam was administered to 13 patients with surgical infections, and the results were excellent in 2 cases, good in 5, fair in 3 and poor in 3. No side effects were observed.