

外科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床試用成績

澤 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美・平尾 智

大阪市立大学医学部外科学第2教室

白羽弥右衛門・川畑徳幸

芦原病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

佐々木 武 也

藤井寺市立道明寺病院外科

政 田 明 徳・北 野 福 男

城東中央病院外科

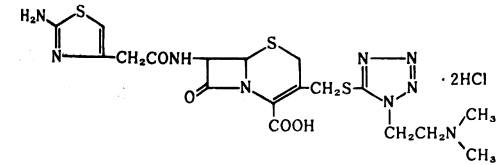
川 島 正 好

浅香山病院外科

は じ め に

Cefotiam (CTM, SCE-963) は Fig.1 に示すような構造式をもつ半合成 cephalosporin C系の新抗生物質で、グラム陽性菌およびインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。ことにグラム陰性菌に対するその抗菌力は、cefazolin (CEZ), cephaloridine (CER) および cephalothin (CET) に比べて著るしく強く、 β -ラクタメース産生菌群に対して高い抗菌活性を示すが、*Pseudomonas*, *Serratia* および *S. faecium* には無効であるという。本剤の溶菌作用は強いが、その抗菌力は接種菌量によって僅かながら影響され、また培地の pH が酸性側にあるときやや増強される。本剤の特徴として肝臓への移行が著るしくよく、CEZ, CER, CET などの約4倍に達し、また胆汁中への排泄率は CEZ の2倍といわれる¹⁾ので、外科領域感染症のなかでとくに胆道疾患の治療に大きな期待がよせられている。われわれは本剤の体内濃度を測定するとともに、これを臨床症例に試用したので、その結果をあわせて報告する。

Fig.1 Chemical structure of CTM



吸 収 と 排 泄

対象及び方法

健康成人3名および胆道疾患患者3名に対して、あら

かじめ5%糖液200mlに溶解したCTM 1gを、1時間かけて点滴静注したのちの血清中濃度、胆汁中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。測定法としては *B. subtilis* ATCC 6633株を検定用菌とする薄層カップ法を行なった。なお working standard (820 μ g/mg) の希釈には、pH 7.4 の phosphate buffer を使用した。

結 果

1. 血清中濃度：血清中濃度は Table 1, Fig.2 に示すように、点滴開始30分後から点滴終了時にかけてピークを示し、30分後の平均値は55.3 μ g/ml、点滴終了直後

Table 1 Serum levels (μ g/ml) of CTM after 1g intravenous drip infusion with 200ml 5% glucose solution in one hour

Case (yr) (sex)	Diseases	Hours				
		30'	1°	2°	4°	6°
1. S. T. 65 m	Cholelithiasis		60	17	6.3	3.8
2. M. S. 55 m	Cholelithiasis		80	18	3.6	0
3. T. Y. 55 m	Cholangio-carcinoma		90	30	8.4	3.6
4. R. O. 39 m	Healthy	48	50	14	4.8	3.0
5. K. M. 25 m	Healthy	75	60	14	3.4	2.0
6. T. K. 51 m	Healthy	43	52	13	3.2	2.1
Average		55.3	65.3	17.8	4.9	2.4

Fig. 2 Serum levels of CTM after lg intravenous drip infusion with 200ml 5% glucose solution in one hour

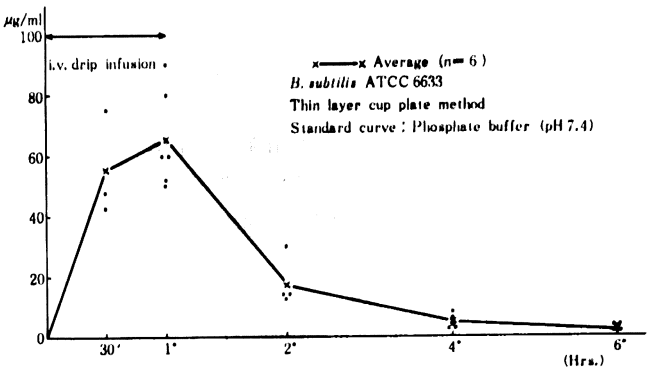
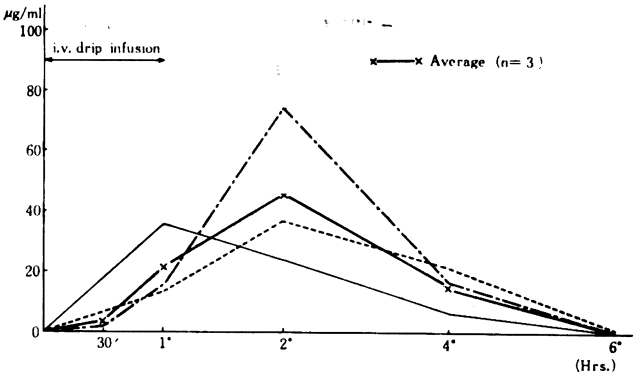


Table 2 Bile concentration of CTM after lg intravenous drip infusion with 200ml 5% glucose solution in one hour

Cases(yr) (sex)	Diseases	Hours				
		30'	1°	2°	4°	6°
1. T. 65 m	Postcholecystectomy with T-tube drainage	6.2	13.5	37	22	1.7
2. S. 55 m	Postcholecystectomy with T-tube drainage	2.0	15.5	74	17	0
3. Y. 55 m	Cholangiocarcinoma PTCD performed		36	24	6.4	0
Average		4.1	21.7	45.0	15.1	0.6

Fig. 3 Bile concentration of CTM after lg intravenous drip infusion with 200ml 5% glucose solution in one hour



には平均 65.3 μ g/ml に達した。しかしその後は急速に低下し、2時間後の平均値は 17.8 μ g/ml、6時間後には 2.4 μ g/ml となった。

2. 胆汁中濃度：胆道疾患症例で測定された胆汁中濃度は Table 2, Fig.3 に示すとおり、ピークは血中のそれよりも約1時間遅れて現われ、しかも血中濃度に匹敵する高値を示すものもみられた。3例の平均値は、点滴開始1時間後で 21.7 μ g/ml、2時間後 45.0 μ g/ml に達し、4時間後でもなお 15.1 μ g/ml であった。

3. 尿中排泄：尿中排泄量は前記健康成人3名について測定されたものであるが、Table 3 に示すとく、2時間以内に投与量の約50%が排泄され、8時間後までの総排泄量は61.1%ないし83.1%、平均70.3%であった。

臨床成績

対象及び方法

われわれが本剤を投与した外科領域感染症は総数24例で、軟部組織感染症2例、虫垂炎・腹膜炎9例、胆道感

Table 3 Urinary excretion (mg) of CTM after lg intravenous drip infusion with 200ml 5% glucose solution in one hour

Cases	Hrs.	0-2	2-4	4-6	6-8	Total (%)
1. R.O. m 74kg		525	108	181.5	15.2	830.5 (83.1)
2. K.M. m 52kg		532	59.9	12.1	7.1	611 (61.1)
3. T.K. m 60kg		525	95	45	11	676 (67.6)
Average		527.3	87.6	79.5	11.03	702.67(70.3)

Table 4 Criteria for clinical evaluation of an agent on infectious diseases in the field of surgery

1. Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment
2. Good	More than half the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment
3. Fair	Any of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
4. Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 day treatment

染5例, 術後創感染4例, 術後肺炎1例および術後尿路感染3例であった。臨床効果の判定は, Table 4に示す基準に従って実施し, 炎症症状あるいは菌の消失を目標として, これらが3日以内に消失したものを著効, 5日以内を有効, 7日以内をやや有効, それ以上経過しても好転しなかったものを無効と判定した。本剤の投与方法としては, 1日量として2ないし4gを2ないし4回に分割し, すべて点滴静注した。投与期間は5ないし12日間で, 平均投与日数は8.6日, 投与総量は5ないし48g, 平均22.2gであった。

結 果

1. 胆道感染症 (Table 5): 本剤が投与された胆道感染症5例のうちわけは, 化膿性胆管炎2例, 胆のう炎3例である。化膿性胆管炎のうちの1例は胆管癌, 他の1例は胆石症をそれぞれ基礎疾患とする重篤なものであった。病原分離菌としては, 胆管癌症例からは *Klebsiella* と *Citrobacter* が同時に分離され, 他の1例からは *Enterobacter* が分離された。胆のう炎3例のうちの2例は, それぞれ直腸癌の肺転移, 結腸癌の肝転移を基礎疾患にもつもので, 前者は本剤投与により2日目に解熱し, 炎症性に腫大していた胆のう部の抵抗縮小と圧痛の消失が3日後にみられた著効例である。しかし後者の結腸癌に併発した症例では本剤投与後も高熱が持続し, tetracycline に変薬してようやく解熱をみたもので, 本剤に対する無効例であった。結局胆道感染症5例中著効

2例, 無効3例の成績である。

2. 腹膜炎: Table 5中の症例6から14までの9例は腹膜炎症例である。すなわち, 胃癌切除後の限局性腹膜炎1例, 急性脾炎による汎腹膜炎1例, メッケル憩室炎穿孔性腹膜炎1例および虫垂穿孔性腹膜炎6例である。病原分離菌別をみると, *E. coli* が分離されたもの4例, *Citrobacter* 2例, *Proteus* および *S. faecalis* 各1例ずつであった。各症例とも本剤の投与後2ないし5日目に解熱し, 膿中菌の培養陰性化が確認されており, 著効5例, 有効4例の好成績であった。

3. その他の感染症: 術後創感染4例(症例15~18), 軟部組織感染症2例(症例19, 20), 術後尿路感染症3例(症例21~23) および術後肺炎1例の10症例が含まれている。病原分離菌別は, *E. coli* 単一感染症3例, *E. coli* と *Citrobacter*, *E. coli* と *P. aeruginosa* 混合感染各1例ずつ, *Micrococcus* 1例および GNR のみと判定されたものが1例などであった。効果判定は著効1例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例である。

以上24例をまとめると, 著効8例, 有効9例, やや有効1例, 無効6例で, 著効・有効をあわせると17例, 有効率は70.8%となった (Table 6, 7)。

副 作 用

本剤投与による激烈なショック, 重篤なアレルギー性副作用などは全く認められず, 悪心, 嘔吐, 下痢などの消化器系副作用も認められなかった。また点滴投与中に血管痛を訴えたものもなかった。本剤投与前後の血液像肝・腎機能, 尿などを検査したところ, 1例に GOT, GPT 値の一過性軽度上昇を認めた。この症例はメッケル憩室炎穿孔による汎腹膜炎症例 (No. 8) で, 本剤使用前 GOT 30U, GPT 22U であったものが, 投与7日目に GOT 50U, GPT 51U となった。しかしこの症例では本剤投与を11日間にわたって継続したところ, 終了時には GOT 30U, GPT 28U となり, はば投与前の値に復帰していた。したがってこの症例で見られたトランスアミネースの一過性上昇をただちに本剤の影響と考えることは出来ない (Table 8)。

考 按

CTM は, 既往のごとくグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し, 広域抗菌スペクトラムを示す薬剤である。とくにインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に対するその抗菌力は cefazolin, cephalothin などより著るしく強く, しかも肝への移行が極めて良好といわれている。この点, 外科領域の感染症, とくに胆道感染症の治療には強い期待がよせられ

Table 5 List of cases treated with CTM

(1) Cases No.	Age Sex	Diseases (basic disease)	Bacterial isolates	Dosage schedule			Clinical courses	Side effects	Evaluation
				Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)			
1	49 f	Purulent cholangitis (common bile duct cancer)	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	2×2	7	28	Fever continued, organisms not disappeared	None	Poor
2	54 m	Purulent cholangitis (gall stone in the gallbladder)	<i>Enterobacter</i>	1×2	7	14	On 2nd day fever subsided, on 3rd day organism disappeared	None	Excellent
3	49 m	Acute cholecystitis		1×2 1×4	5 3	22	Fever continued	None	Poor
4	55 m	Acute cholecystitis (lung metastasis of rectal cancer)		1×2	9	18	On 2nd day fever sub- sided, on 3rd day hypochondralgia disappeared	None	Excellent
5	54 f	Acute cholecystitis (liver metastasis of colon cancer)		1×2	11	22	Fever continued, but subsided after TC administration	None	Poor
6	51 f	Post-gastrectomy intra-peritoneal abscess (gastric cancer)	<i>E. coli</i>	2×2	7	28	On 5th day fever subsided, organism disappeared	None	Good
7	61 m	Panperitonitis (acute pancreatitis)	<i>Proteus</i>	3×2	7	39	On 4th day fever subsided	None	Good
8	46 m	Panperitonitis (perforating Meckel's diverticulitis)	<i>C. freundii</i>	1×2	11	22	On 2nd day fever subsided, organism disappeared	GOT 30→50 GPT 22→51 elevated temporarily	Excellent
9	27 m	Panperitonitis due to perforating appendicitis	<i>E. coli</i>	1×2	8	16	On 3rd day fever subsided, organism disappeared	None	Excellent
10	66 f	Peritonitis due to perforating appendicitis	<i>S. faecalis</i>	1×2	8	16	On 3rd day fever & organism disappeared	None	Excellent
11	17 m	"	<i>E. coli</i>	1×2	8	15	On 2nd day organism disappeared, on 3rd day fever subsided	None	Excellent
12	39 m	"	<i>C. diversus</i>	1×2	9	16	On 2nd day fever sub- sided and purulent discharge disappeared	None	Excellent
13	27 m	"	Negative on culture	1×2	8	16	On 1st day fever sub- sided, on 4th day purulent discharge disappeared	None	Good
14	30 m	"	<i>E. coli</i>	1×2	9	18	On 5th day fever sub- sided, organism disappeared	None	Good

Cases No.	Age Sex	Diseases (basic disease)	Bacterial isolates	Dosage schedule			Clinical courses	Side effects	Evaluation
				Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)			
15	56 f	Contaminated wound after appendectomy	<i>E. coli</i>	1×2	8	16	On 5th day fever subsided, organism disappeared	None	Good
16	23 f	Contaminated wound after cholecystectomy		1×2	7	14	On 5th day fever subsided	None	Good
17	53 m	Contaminated wound after appendectomy	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	3×2	8	45	Fever continued for 7 days	None	Poor
18	28 m	Contaminated postoperative wound after repair of r. femur fracture with laceration of femoral artery	<i>Micrococcus</i>	0.5×2 Colistin topical use	5	5	Fever continued, organism disappeared	None	Fair
19	66 m	Cellulitis on r. lower extremity	Negative on culture	1×2	8	16	On 5th day fever subsided, inflammatory signs and symptoms disappeared	None	Good
20	42 m	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	1×2	5	10	On 3rd day fever subsided, purulent discharge disappeared	None	Excellent
21	60 f	Urinary tract infection (pancreas head cancer)	<i>E. coli</i> > 10 ⁶	0.5×2	11	11	Fever continued, on 7th day organisms reduced to less than 10 ⁶ cell count	None	Poor
22	34 m	Urinary tract infection (nephrolithiasis)	GNR	1×2	8	16	On 3rd day fever subsided, organisms reduced to less than 10 ³ cell count	None	Good
23	68 m	Urinary tract infection (rectal cancer)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	2×2	11	44	Fever continued, on 8th day <i>E. coli</i> reduced to less than 10 ⁶ cell count	None	Poor
24	33 f	Pneumonia after lobectomy for lung metastasis of chorioepithelioma malignum		2×2	12	48	On 4th day fever subsided, shadowgram reduced	None	Good

Table 6 Clinical effects of CTM on infections in the field of surgery

Diseases	Effectiveness		Excellent	Good	Fair	Poor	Rate(%)
	No. of cases						
Soft tissue infection	2	1	1				2/2
Appendicitis, Peritonitis	9	5	4				9/9
Purulent cholangitis	5	2				3	2/5(40)
Postoperative wound infection	4		2	1	1		2/4(50)
Postoperative pulmonary infection	1		1				1/1
Postoperative urinary infection	3		1			2	1/3(33)
Total	24	8	9	1	6		17/24(70.8)

Table 7 Clinical effects of CTM on bacterial isolates

Bacterial isolates	Effectiveness		Excellent	Good	Fair	Poor	Rate (%)
	No. of cases						
<i>E. coli</i>	5	1	2			2	3/5 (60)
<i>Citrobacter</i>	4	2				2	2/4 (50)
<i>Klebsiella</i>	1					1	0/1
<i>Micrococcus</i>	1			1			1/1
<i>Proteus</i>	1		1				1/1

た。しかしわれわれの今回の治療成績からみると、胆道感染症に対するその治療効果は必ずしも満足できるものでなかった。しかも今回われわれが本剤を投与した胆道感染症例は、複雑で重篤な感染をもつものや、重篤な基礎疾患をもつものが多かった。そのためか、5例中に著効2例、無効3例という結果に終わった。無効症例に関する概略は既述のとおりであるが、投与方法に関して今後さらに検討を加えてみる必要があり、投与を反復するか、あるいは持続点滴静注を実施するなどの新たな工夫の余地が残されていると思われる。

ま と め

Cefotiam (SCE-963) を24例の外科的感染症例に投与し、著効、有効併せて17例、やや有効1例、無効6例の結果をえて、有効率は70.8%となった。副作用として重篤なものはなかった。また血清中濃度、胆汁中濃度および尿中排泄量を測定した。本剤は外科的感染症に対する新しい治療剤としても期待されるものと考えられる。

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

Table 8 Laboratory findings before and after CTM administration

No.		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U.)	GPT (U.)	AL-P
1	B*	11.9	367	10000	—	15.0	—	51	21	30.5
	A*	10.8	347	6100	20.6	13.0	—	49	23	26.3
2	B	12.2	393	6800	—	—	—	9	20	4.5
	A	12.2	392	5400	—	—	—	38	50	—
3	B	10.5	376	12400	16.2	19.7	1.1	19	12	15.0
	A	11.9	423	8900	16.5	20.5	1.0	28	10	30.0
4	B	13.0	442	23300	24.0	9.0	0.9	38	29	15.1
	A	12.2	417	9600	37.2	—	—	23	12	10.2
5	B	10.5	373	11200	10.6	18.0	1.0	151	29	22.9
	A	10.0	321	11000	9.4	17.5	1.1	108	31	22.0
6	B	13.5	452	11300	—	—	—	8	10	—
	A	11.9	494	7500	—	7.0	0.7	17	9	—
7	B	15.0	463	11100	24.2	31.0	—	101	77	13.4
	A	12.9	409	8500	25.0	26.6	—	63	77	33.6
8	B	—	—	—	—	—	—	30	22	—
	A	—	—	—	—	—	—	30	28	—
9	B	14.3	461	13600	17.9	—	—	17	21	9.7
	A	14.1	457	6500	21.8	—	—	16	14	8.9
10	B	76.0	408	14000	24.0	—	—	35	20	4.0
	A	77.0	402	8000	26.0	—	—	33	22	4.8
11	B	15.1	471	13400	—	15.0	—	18	22	9.8
	A	14.3	453	6500	—	—	—	—	—	—
12	B	14.6	430	21300	—	—	—	30	21	5.6
	A	13.8	412	4800	—	—	—	23	22	5.8
13	B	13.2	442	12500	15.0	11.1	1.0	25	40	7.0
	A	13.0	410	5700	17.0	13.4	0.8	20	25	6.5
14	B	13.5	448	12400	34.0	—	—	—	—	—
	A	13.8	454	8000	38.0	—	—	21	23	5.6
15	B	16.7	482	16600	—	—	1.1	42	40	12.2
	A	15.9	443	5900	—	—	0.7	29	29	12.0
16	B	10.5	378	13500	—	12.0	—	9	6	5.4
	A	10.2	380	8600	—	—	—	—	—	—
17	B	16.7	489	9200	—	14.0	—	130	117	9.4
	A	13.1	392	5900	—	17.5	—	29	29	12.0
18	B	9.5	311	8800	64	—	11.0	21	79	4.8
	A	11.2	373	5100	—	—	12.0	11	11	4.4
19	B	12.2	488	9600	32	—	0.6	35	34	—
	A	12.2	482	7200	30	—	0.6	32	30	—
20	B	79%	448	10400	28	—	—	22	12	8.0
	A	80%	450	8400	26	—	—	24	12	8.0
21	B	9.6	292	9500	—	8.0	0.5	61	68	10.4
	A	7.9	253	7200	—	8.0	0.5	31	22	3.8
22	B	12.2	399	10000	31.7	13.0	1.0	40	10	10.0
	A	13.0	433	6800	28.6	14.4	1.0	21	29	12.0
23	B	9.0	295	6800	26.8	28.0	—	16	6	6.7
	A	10.0	308	6800	—	20.0	—	24	8	—
24	B	10.6	380	9000	24.6	10.0	—	37	51	—
	A	9.2	311	7500	—	—	—	27	34	—

B*: Before

A*: After

A CLINICAL TRIAL ON CEFOTIAM(SCE-963) IN THE FIELD OF SURGERY

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA and SATORU HIRAO

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

YAEMON SHIRAHARA and NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Ashihara Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

TAKEYA SASAKI

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA and FUKUO KITANO

Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital

MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Asakayama Hospital

Cefotiam (SCE-963), a new derivative from cephalosporin C, was investigated on its serum level, bile concentration, urinary excretion, clinical effectiveness and side effects.

1) Following a one hour intravenous drip infusion of 1g cefotiam with a 200ml 5% glucose solution in 3 healthy volunteers and 3 patients, the mean serum level showed a peak of $65.3\mu\text{g/ml}$ at one hour and continued detectable level as high as more than $2.4\mu\text{g/ml}$ for 6 hours, while the bile concentration revealed a peak of $45.0\mu\text{g/ml}$ at 2 hours. The mean urinary excretion accounted for 702.6mg(70.3%) within 8 hours.

2) Cefotiam was given to 24 patients with various infections in the field of surgery. The clinical evaluation of effectiveness was as follows; in 5 patients with biliary tract infections were excellent in 2 cases and poor in 3; excellent in 5 cases and good in 4 among 9 ones with peritonitis; excellent in one case, good in 5, fair in one and poor in 3 among 10 ones with other kinds of infections. Total efficacy rate was 70.8%.

No side effect was noted except for temporary reversible rise of serum-GOT and GPT in one case.