

## Cefotiam (SCE-963) の外科領域における基礎的、臨床的検討

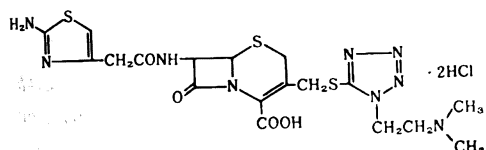
山本泰寛・古原 清・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

## はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は cephalosporin 系に属する新しい抗生物質である。化学構造において 7 位側鎖は全く新しい aminothiazole 環を有し、3 位側鎖には tetrazole 環を有する武田薬品中央研究所において新しく合成された注射用 cephalosporin である。その構造式は Fig. 1 に示す。E. coli, Klebsiella, P. mirabilis などのグラム陰性菌に対しても従来の cephalosporin 剤に比し、すぐれた抗菌活性を有し、またグラム陽性菌は勿論インドール陽性 Proteus などまで抗菌スペクトルが拡大され、なかでも ampicillin 耐性 H. influenzae に対しても有効な広域抗菌作用をもっている。その抗菌作用は殺菌、溶菌作用であり、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示すのが特徴である。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



注射により速やかに高い血中濃度が得られるが、血中半減期は cefazolin より短い、cephalothin より長く、その中間に位置するといわれる。また生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま尿中に排泄され、その排泄率は投与後 6 時間まででおよそ 60~80% である。また肝への移行もよく胆汁中にも高濃度の排泄が見られる。急性毒性、亜急性・慢性毒性、催奇形作用、一般薬理試験からも安全性が確かめられた<sup>1)</sup>。

そこでわれわれは今回の CTM を使用し外科領域患者の血清内濃度および胆汁中、尿中への排泄、また臨床的使用効果について検討を加えたので報告する。

## 吸収・排泄試験

## 1. 使用対象および測定法

72歳の女性の胆石症で胆のう摘出術および総胆管ドレナージを施行した術後 3 週間目の症例に CTM を 500 mg, 1 回静注にて投与し、静注後 1/2, 1, 2, 3, 4,

5, 6 時間後および 24 時間後の血清中濃度および同時に胆汁内および尿中濃度を測定した。胆汁中排泄濃度は自然流出状態での胆汁を経時的に各時点で 5 ml 採取し、また尿中排泄濃度は自然排尿時点での尿を採取後早急に冷凍庫に保存し、早急に濃度測定を行った。測定時点で肝機能障害、腎機能障害は認めなかった。濃度測定は P. mirabilis ATCC 21100 を検定菌とする cup 法で行った。血清中濃度は血清希釈、尿中および胆汁中濃度は 0.1 M リン酸塩緩衝液希釈による標準曲線で測定した。

## 2. 成績

## 1) 血清中濃度

CTM 500 mg を 1 回静注後、血清中濃度は 30 分値で 27.6  $\mu$ g/ml と高濃度を示し、漸次下降し、1 時間値は 18.9  $\mu$ g/ml, 2 時間値は 7.8  $\mu$ g/ml, 3 時間値は

Fig. 2 Serum and biliary levels of CTM (500 mg, i.v.)

Case 72. f. Cholelithiasis  
(Cholecystectomy with  
choledochodrainage)

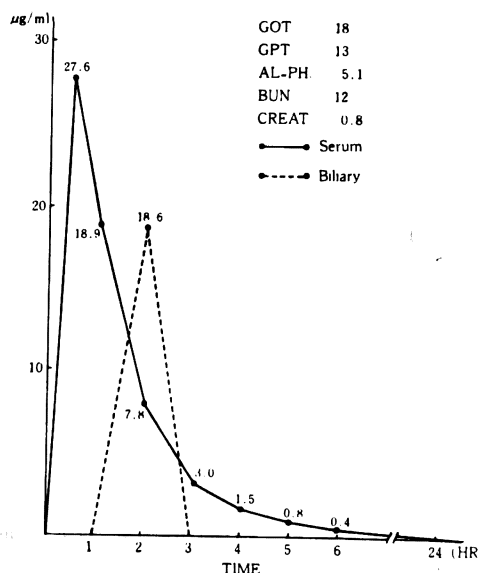
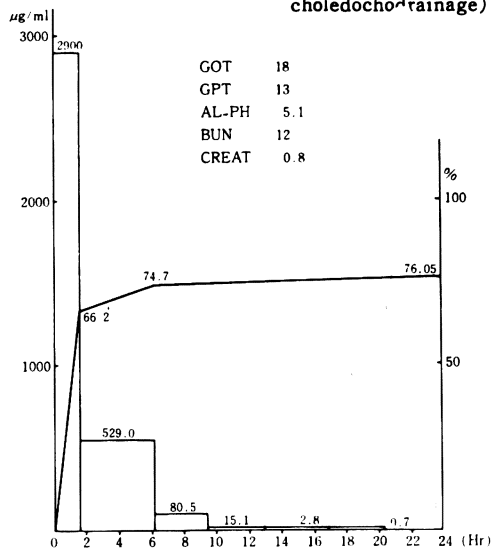


Table 1 Clinical results and laboratory findings

| No. | Case  | Age<br>Sex | Primary disease<br>(Infections disease)     | Organism<br>isolated                                  | Sensitivity |     |      |     |     | CTM<br>Administration |     | W.B.C |       |
|-----|-------|------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-----|------|-----|-----|-----------------------|-----|-------|-------|
|     |       |            |                                             |                                                       | CEZ         | CET | ABPC | CER | DKB | Dose (g)              | Day | B     | A     |
| 1   | K. K. | 39m        | Cholelithiasis<br>(Cholangitis)             | (Bile)<br><i>S. aureus</i><br><i>E. coli</i>          | ++          | ++  | -    | ++  | ++  | 1.0×2d.i.             | 8   | 15600 | 8000  |
| 2   | E. T. | 72 f       | Cholelithiasis<br>(Cholangitis)             | (Bile)<br><i>A. hydrophilia</i><br><i>E. coli</i>     | -           | -   | -    | -   | ++  | 1.0×2i.v.             | 6   | 8100  | 4600  |
| 3   | M. K. | 67m        | Ca. vent. with liver meta.<br>(Cholangitis) | (Bile)<br><i>S. aureus</i><br><i>Micrococcus</i>      | ++          | ++  | ++   | ++  | -   | 1.0×2d.i.             | 7   | 12900 | 20800 |
| 4   | S. H. | 51m        | Ca. vent.<br>(Wound infection)              | (Pus)<br>G(+)- <i>Bacillus</i>                        |             |     |      |     |     | 1.0×2d.i.             | 7   | 11000 | 7700  |
| 5   | K. K. | 41m        | Duodenal ulcer<br>(Wound infection)         | (Pus)<br><i>S. aureus</i>                             | ++          | ++  | ++   | ++  |     | 1.0×2d.i.             | 7   | 8500  | 6700  |
| 6   | R. N. | 45 f       | Hepato lithiasis<br>(Cholangitis)           | (Bile)<br><i>E. coli</i>                              | ++          | ++  | ++   | ++  | ++  | 1.0×2d.i.             | 6   | 14300 | 8000  |
| 7   | S. K. | 61m        | Choledocholithiasis<br>(Cholangitis)        | (Bile)<br><i>E. coli</i>                              | ++          | ++  | ++   | ++  | ++  | 1.0×2d.i.             | 7   | 9300  | 5600  |
| 8   | H. H. | 38m        | Gastric polyp<br>(Wound infection)          | (Pus)<br><i>S. aureus</i>                             | ++          | ++  | ++   | ++  | ++  | 1.0×2d.i.             | 6   | 8900  | 4900  |
| 9   | R. N. | 45 f       | Hepato lithiasis<br>(Cholangitis)           | (Bile)<br><i>Enterobacter</i><br><i>Acinetobacter</i> | ++          | ++  | -    | ++  | ++  | 1.0×2i.v.             | 4   | 7100  | 5600  |

Fig. 3 Urinary concentration and recovery of CTM (500 mg. i.v.)

Case 72. f. Cholelithiasis  
(Cholecystectomy with  
choledochodrainage)



3.0 μg/ml, 4 時間値は1.5 μg/ml, 5 時間値は0.8 μg/ml, 6 時間値は 0.4 μg/ml の濃度となり, 24 時間値は測定

限界値以下であった (Fig. 2).

## 2) 胆汁中排泄濃度

胆汁中排泄は, 投与後 1 時間目までは排泄濃度は測定限界濃度以下であったが, 1~2 時間に 18.6 μg/ml と高い濃度の排泄を測定したが, 2~3 時間またそれ以後は測定限界濃度以下であった (Fig. 2).

## 3) 尿中排泄濃度

尿中排泄濃度は投与後 1 時間30分後までに 2,900 μg/ml と非常に高濃度の排泄を測定し, 以後漸次下降し, 1 時間30分~6 時間には 529.0 μg/ml の濃度となり尿中回収率は 6 時間30分までに74.7%とほとんどが回収され, 24 時間尿中回収率は76.1%であった (Fig. 3).

## 臨床使用経験

### 1. 対象

昭和52年 5 月から昭和53年 3 月まで当教室に入院加療を行った胆道系疾患 5 例, 胃・十二指腸疾患 4 例の計 9 例の術後感染症の胆管炎 6 例と創感染症 3 例に使用した。

### 2. 投与方法

全症例に 1 日 2.0 g を点滴または静注にて 1 日 2 回に分割投与した。またこの投与期間中は他の抗生剤の併用は行わなかった。

| GOT |     | GPT |    | BUN |    | Creat. |     | Side effect                | Clinical course                                                                               | Effectiveness |
|-----|-----|-----|----|-----|----|--------|-----|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| B   | A   | B   | A  | B   | A  | B      | A   |                            |                                                                                               |               |
| 14  | 13  | 14  | 10 | 17  | 14 | 1.1    | 0.8 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Bac. → (-) Bile clear                                                      | Good          |
| 66  | 26  | 58  | 24 | 22  | 14 | 0.9    | 0.9 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Bile clear <i>A. hydrophilia</i> → (+)                                     | Good          |
| 17  | 104 | 17  | 29 | 15  | 22 | 1.0    | 1.5 | GOT ↑                      | Fever → W.B.C ↑<br><i>Micrococcus</i> → (+)                                                   | Poor          |
| 28  | 22  | 11  | 10 | 6   | 12 | 0.8    | 1.0 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Pus ↓ G(+) - Bac. → (+)                                                    | Good          |
| 10  | 15  | 19  | 17 | 15  | 14 | 0.9    | 0.8 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Pus ↓ Bac. → (-)                                                           | Good          |
| 48  | 36  | 33  | 25 | 8   | 12 | 0.6    | 0.7 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Bac. → (-) Bile clear                                                      | Good          |
| 32  | 24  | 54  | 29 | 11  | 22 | 1.0    | 0.8 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓<br>Bac. → (-) Bile clear                                                      | Good          |
| 27  | 17  | 16  | 10 | 13  | 9  | 0.8    | 0.9 | —                          | Fever ↓ W.B.C ↓ Pus ↓<br>Bac. → (-)                                                           | Good          |
| 36  | 62  | 25  | 43 | 12  | 10 | 0.7    | 0.6 | Eruption<br>GOT ↑<br>GPT ↑ | Fever ↓ Bile unclear<br>Bac. → { <i>P. morganii</i><br><i>Acinetobacter</i><br><i>E. coli</i> | Unknown       |

B: Before A: After

### 3. 効果判定基準

効果判定の基準は自覚的所見の消失，他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合を著効とし，上記3項目のうち1項目でも改善あるいは正常化，消失，陰性化の場合を有効とし，上記3項目が改善をみず，または増悪した場合を無効とした。

### 4. 臨床成績

CTMを前記の9症例に投与し，感染症別に見た場合，胆管炎6例中4例が有効，1例が無効であり，また他の1例は不明であった。創感染症の3例はいずれも有効であった。すなわち9症例中有効7例，無効1例，不明1例で有効率87.5%であった (Table 1)。

無効例は胃癌の肝転移による胆道感染症の1例であり，不明例は肝内結石症の術後胆道感染症で投与後4日目に発疹を来したため，投与を中止した1例であった。

細菌学的検索は6症例については胆汁から，3症例については膿汁から行い，膿汁からの1症例は gram-positive bacillus を検出したが同定不能であった。故に起炎菌と思われる検出菌は，*E. coli* 4株，*E. cloacae*，

*A. hydrophilia*，*Acinetobacter*，*Micrococcus* と gram-positive bacillus の各1株と *S. aureus* 4株であった。そのなかの *A. hydrophilia*，*Micrococcus*，gram-positive bacillus の各1株に無効で *E. cloacae* は投与後消失したが，*P. morganii* と *E. coli* が同症例よりなお検出された。

### 5. 副作用

CTM投与後4日目に発疹を来した肝内結石症の術後胆管炎の症例1例経験した。またこの症例は GOT，GPT の上昇をも認め，また GOT のみ上昇した例は胃癌の肝転移による胆管炎の症例に経験した。その他の症例には Table 1 に示した臨床検査値にはとくに異常を認めなかった。

## 考 案

新しい cephalosporin 系に属する抗生物質である CTM は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抗菌力を有する広域抗菌剤である。なお，グラム陰性菌に対する抗菌力は cefazolin (CEZ)，cephaloridine (CER)，cephalothin (CET) よ

り著しく強く、殺菌、溶菌作用を示し、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示す。注射により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中へ排泄される。肝・腎への移行がよく、高い尿中、胆汁中濃度が得られるとされている。胆道感染症を主とした外科領域の感染症、とくに術後感染症の治療にあたってはグラム陰性菌特に *E. coli* を主とした腸内細菌、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* などの感染および高い血中濃度および胆汁中移行が問題である。

したがって最も適した薬剤の選択は、グラム陰性菌にも強い抗菌活性を有し、高い血中濃度を示し、かつ胆汁中に高い濃度に排泄され、副作用が少ないことが条件である。

そこでわれわれは、胆管ドレナージを置いた胆石症術後の1症例に CTM を 500 mg 1 回静注にて投与し経時的に血中濃度および胆汁中、尿中排泄濃度を測定した結果、血中濃度は30分後に 27.6  $\mu\text{g/ml}$  と非常に高い濃度を示し、また胆汁中排泄は1～2時間後に 18.6  $\mu\text{g/ml}$  と高い排泄濃度を示し、胆道感染症の治療効果が期待された。一般に薬剤の胆汁中排泄に関する検討は総胆管ドレナージを付けて行われるために採取胆汁は partial drainage であり、必ずしも真の胆汁内濃度を表現していない。また個々の検査症例についても肝機能を含めての病態には著しい差があるので同一条件で、胆汁内濃度を比較検討することは困難である。従って、術後3週目で、しかも胆汁排泄が良好な症例のみを選んで測定したにもかかわらず、やや低めに出た傾向にある。尿中排泄は1時間30分後までに 2,900  $\mu\text{g/ml}$  と高い濃度の排泄を測定し、以後漸次下降し1時間30分～6時間までには 529.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し尿中回収は6時間30分までにそのほとんどの74.7%が回収され、1日尿中回収率は76.1%であった。

次に、CTM の臨床使用の効果について胆道感染症6例と創感染症3例の9症例に1日2.0 g を点滴および静注にて1日2回の分割投与を行い、胆道感染症1例に無効、また他の1例は不明であったが胆道感染症4例と創感染症3例には有効であり、有効率は87.5%と非常に満足な結果を得た。また細菌学的効果についての検討では *E. coli* 4株、*E. cloacae*, *A. hydrophilia*, *Acinetobacter*, *Micrococcus* と gram-positive bacillus 各々

1株と *S. aureus* 4株を検出したが、*A. hydrophilia*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*, gram-positive bacillus 各1株に無効であったが他は有効であった。*E. cloacae* 検出例は菌消失をみたが、投与後 *E. coli*, *P.morganii* 菌に交代が起こった。

副作用は2例にみられた。すなわち肝内結石症の術後症例において発疹と GOT, GPT の軽度上昇を来したため投与後4日で中止した1症例と胃癌の肝転移による胆管炎症例で投与後 GOT のみ上昇した症例を経験したが、いずれもその後速やかに消失または正常化した。BUN, クレアチニン値が正常値以上に上昇した例はなく、その他の症例では特に副作用を認めなかった。

## 総 括

新しいセファロsporin系抗生物質 cefotiam (SCE-963) を外科領域における感染症に使用し、その吸収・排泄および臨床の効果について検討した。

1. 胆石症術後患者で総胆管ドレナージを置いた1症例について cefotiam を 500 mg 1 回静注し、経時的に血清中濃度および胆汁中、尿中排泄濃度を測定した。

血清中濃度は30分後に 27.6  $\mu\text{g/ml}$  のピークをしめした。

胆汁中排泄濃度は1～2時間に 18.6  $\mu\text{g/ml}$  のピークをしめした。

尿中排泄濃度は1時間30分後に 2,900  $\mu\text{g/ml}$  のピークをしめし、6時間30分までにほとんど回収され、1日尿中回収率は76.1%であった。

2. 6例の胆道感染症と3例の創感染の計9症例の術後感染症に cefotiam を使用し、有効7例、無効1例、不明1例で有効率87.5%であった。また細菌学的検討でもかなりの消菌効果がみられた。

3. 副作用としては発疹と GOT, GPT の上昇を同時に来した1症例と、GOT のみ上昇した1症例を経験した。

以上の結果から外科領域感染症にもかなり有用性があるものと思われる。

## 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

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

YASUHIRO YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA and HIDEHIKO SHIMURA  
The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin, was studied in the surgical field to give the following results:

1) A single i.v. dose of 500 mg cefotiam was given to a patient with choledocho-drainage to determine serum level, bile level and urinary recovery. Peak serum level of 27.6  $\mu\text{g/ml}$  appeared 30 minutes after administration and bile level reached 18.6  $\mu\text{g/ml}$  1~2 hours after. Urinary recovery for 24 hours was 76.1%.

2) Nine cases with postoperative wound infections and biliary tract infections were treated with cefotiam. Of them, the results were good in 7 cases, poor in 1 case and unknown in 1 case. Thus 87.5% of the patients responded to therapy. Cefotiam also showed satisfactory bacteriological effect during clinical courses.

3) Side effects noted were GOT elevation in one case and GOT and GPT elevation and eruption in one case.