

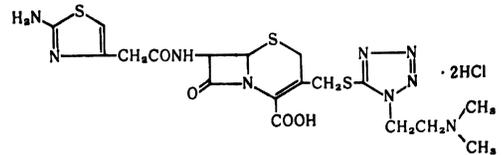
産婦人科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床応用

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・長谷川 進

順天堂大学医学部産婦人科学教室
江東病院産婦人科

新しい cephalosporin 剤として武田薬品工業(株)で開発されたのが Cefotiam (CTM, SCE-963) である。本剤は下記の構造式を有し, aminothiazole 環を有するなどユニークな構造を呈し, その特徴としてグラム陰性桿菌 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* など) に対して従来の cephalosporin 剤より数段と強力な抗菌力を発揮すること, 抗菌スペクトルも *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* などにも拡大されることが指摘されている。また吸収, 排泄も悪くなく, 胆汁中移行の良好なこと, 毒性(急性, 亜急性, 慢性), 一般薬理試験においても問題は認められていない。

Fig. 1 Chemical structure of Cefotiam



今回われわれは CTM の臨床有用性を検討する目的で分離菌に対する感受性試験, 投与後の母児間移行, 乳汁内移行などの基礎的検討を行うほか産婦人科領域に対する臨床応用を試みた。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to cephalosporines
E. coli (24 strains) Inoculum size : 10^8 /ml

Cephalosporin	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i> (24 strains)									
CTM	18	4		1	1				
CET					5	8	7	2	2
CEZ			6	8	5	2	1	1	1
<i>Klebsiella</i> (14 strains)									
CTM	8	3		1	1	1			
CET				1	6	4	2	1	
CEZ			2	7	2	2		1	
<i>Proteus mirabilis</i> (10 strains)									
CTM	5	4	1						
CET				1	5	2	2		
CEZ				1	2	5	2		
<i>Proteus vulgaris</i> (6 strains)									
CTM									6
CET									6
CEZ									6
<i>S. aureus</i> (22 strains)									
CTM	4	14	3			1			
CET	17	4			1				
CEZ	11	7	3			1			

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to cephalosporines
E. coli (24 strains) Inoculum size: 10^8 /ml

Cephalosporin	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
<i>E. coli</i> (24 strains)										
CTM	23	1								
CET				2	11	7	3	1		
CEZ			16	5	2	1				
<i>Klebsiella</i> (14 strains)										
CTM	12	2								
CET			1	10	2	1				
CEZ			8	4	1	1				
<i>Proteus mirabilis</i> (10 strains)										
CTM	7	3								
CET				4	5	1				
CEZ				2	6	2				
<i>Proteus vulgaris</i> (6 strains)										
CTM							1	1	4	
CET									6	
CEZ									6	
<i>S. aureus</i> (22 strains)										
CTM	10	10	2							
CET	21	1								
CEZ	17	3	2							

試験方法及び結果

I. 感受性試験

性器感染症、尿路感染症由来の *E. coli* 24株、*Klebsiella pneumoniae* 14株、*Proteus mirabilis* 10株および *Proteus vulgaris* 6株ならびに性器感染症、乳腺膿瘍、創感染由来の *Staphylococcus aureus* 22株を用い、本剤の感受性試験を化療標準法で実施し、MICを測定し、Cephalothin (CET)、Cefazolin (CEZ)と比較した。本剤の抗菌力の成績は Table 1、Table 2 に示すとおりで、接種菌量 10^8 /ml の場合 *E. coli* における CTM の感受性値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが大部分を占め、CET、CEZ に比べ MIC は数段階以上も低く、抗菌力は極めて強力である。*Klebsiella* では同様に MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが大部分で、CET、CEZ より MIC は極めて鋭である。*Proteus mirabilis* も全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CET、CEZ に比べ MIC は低いが、*Proteus vulgaris* では3剤とも同様の感受性値で

ある。一方 *S. aureus* では $0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性値の peak がみられ、CET、CEZ に比べ MIC はやや鈍である。接種菌量を 10^8 /ml と100倍希釈した場合本剤は菌量による抗菌力の影響を受け全般的に MIC が低くなる結果が得られた。

II. 母児間移行 (臍帯血、羊水移行)

CTM の母児間移行を目的で、分娩前母体に 0.5 g を1回筋注ないし静注を行い、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時に母体血を採取し濃度を測定した。さらに本剤を12時間毎 0.5 g 宛筋注を3~4回行った場合の濃度移行についても併せて検討した。濃度の測定には *Proteus mirabilis* ATCC 21100を試験菌とする薄層カップ法により行い、標準希釈液は磷酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。なお薄層寒天平板の培地には Diagnostic Sensitivity Test (D.S.T.) 寒天 (pH 8.0) を用いた。以上の成績を示したのが Table 3 である。

1) 1回投与時の経胎盤移行

Table 3 Concentration of CTM in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid

Dosage and Route	Case No.	Time after administration	Maternal blood (M)	Umbilical cord blood (U)	Amniotic fluid (A)	U/M (%)
0.5 g i. m.	1	30 min	10.6	3.3	0	31.1
	2	2 hr. 10 min	6.0	1.7	1.0	28.3
	3	2 hr. 50 min	2.3	0.8	0.8	34.8
0.5 g i. v.	1	1 hr. 5 min	14.0	6.8	1.2	48.6
	2	2 hr. 40 min	2.5	1.1	trace	44.0
After 3 times administration (0.5g i.m. dose every 12 hrs.)		1 hr. 20 min	16.4	5.2	2.9	31.7
After 4 times administration (0.5g i.m. dose every 12 hrs.)		3 hr.	2.8	1.9	2.0	67.8

($\mu\text{g/ml}$)

対象の産婦は5例で内訳は0.5g 1回筋注3例, 0.5g 1回静注2例である。筋注の場合注射後材料採取までの時間は40分から2時間50分で、この間の臍帯血移行は良好で母体血濃度の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ に近い濃度移行が認められ、羊水中へは2時間以降0.8~1.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度移行がみられる。0.5g 静注時1時間0.5分~2時間40分の採取例では胎盤移行率は母体血の44.0~48.6%と良好で、羊水中へも1時間5分例で1.2 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られている。

2) 連続投与時の経胎盤移行

2例の産婦に0.5g 宛12時間毎3~4回筋注を行った。終了後材料採取までの時間は1時間20分~3時間である。数回の連続投与により、うち1例で経胎盤移行率が高まる成績が得られ、羊水中濃度も2.0~2.9 $\mu\text{g/ml}$ と増加する傾向が認められた。以上により本剤の母児間移行は概してスムーズとみてよい。

III. 乳汁内移行

正常分娩後の産褥婦4例に、哺乳後本剤0.5g を1回筋注し、2, 4, 6時間後に約10mlの母乳を採取し、高速遠心後乳清を使用し、上記方法により乳汁内濃度を測定した。成績はTable 4に示すとおりで、本剤の乳汁

Table 4 Transfer of CTM into mother's milk

Dose(Routes)	No.	Time(hr.)		
		2	4	6
0.5 g (i.m.)	1	0 (6.2)	0 (0)	0 (0)
	2	trace (5.6)	trace trace	trace (0)
	3		trace	trace
	4	0	0	0

() ; Serum level $\mu\text{g/ml}$

内移行は概して悪く6時間までに0~痕跡程度の移行が認められる程度である。

IV. 臨床成績

CTMの臨床応用として産婦人科領域の骨盤内感染症、尿路感染症など計10例に本剤を使用した。投与方法別にみると点滴静注6例(1日量1.0~2.0g)、静注1例(1日量1.0g)および筋注3例(1日量1.0g)である。

1) 骨盤内感染症

子宮旁結合織炎、子宮付属器炎、子宮内膜炎、付属器溜膿腫の計4例に1日1.0~2.0gの点滴静注を行った。点滴法は1日2回5%ブドウ糖500mlに本剤0.5~1.0gを溶解し、1時間の点滴静注で投与期間は4~6日間である。効果判定の基準は主要自他覚所見(菌消失を含む)が、3日以内に著しく改善したものを著効、主要自他覚所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効と判定し、これらの所見が3日以上経過しても改善されない場合を無効とした。以上を基に本剤の効果をみるとTable 5の如く、有効3例、無効1例の結果が得られた。有効例では2~3日後に局所々見の改善の傾向がみられ、血液所見(白血球数)、CRP、血沈も治療後著しい好転をみたが、無効例(症例4)では発熱ならびに夕暮所見(圧痛、抵抗)が不変で他剤に変更した。なお本例では後に患側卵管の剔除(病巣より*S. haemolyticus*分離)を行っている。

以下有効例の主なものについて略述する。

症例1 K. K. 子宮旁結合織炎

38~39°C台の発熱を訴え、下腹痛も強く、内診上子宮周囲に広汎な圧痛、抵抗があり、黄褐色の淡膿性帯下の増量を来し入院した。頸管培養で β -*Streptococcus*と*Peptostreptococcus*が分離されたが帯下の悪臭はない。

Table 5 Clinical effect of CTM (1)

No.	Name	Age	Diagnosis	Dosage & Route	Duration (days)	Total dosage	Isolated organisms	Response	Efficacy	Side effect
1	K. K.	54	Parametritis	1.0 g (d.i.)	6	6.0 g	<i>β-Streptococcus</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	Fever → Low abdominal pain → Tenderness of uterus → Leukorrhea (pus) → WBC 12,400 → 9,500	+	-
2	S. N.	28	Right adnexitis	2.0 g (d.i.)	5	10.0 g		Fever → Low abdominal pain → Tenderness and in duration of right adnexia → WBC 16,300 → 12,100	+	-
3	T. K.	23	Endometritis (Post abortus)	2.0 g (d.i.)	5	10.0 g	<i>Peptococcus</i> (+) <i>Sepidermidis</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)	Fever → Low abdominal pain → Tenderness of uterus → Leukorrhea (blood) →	+	-
4	T. S.	48	Pyometra	1.0 g (d.i.)	4	4.0 g	<i>Streptococcus</i> (+)	Fever → Lumbago → Leukorrhea (blood) → WBC 18,200 → 16,200	-	-
5	A. N.	26	Abscess vulvae	1.0 g (i.v.)	4	4.0 g	<i>S. aureus</i> (0.78 μg/ml)	Redness and Swelling (gooses egg sized) → Local pain →	+	-

Table 6 Clinical effect of CTM (2)

No.	Name	Age	Diagnosis	Dosage & Route	Duration (days)	Total dosage	Isolated organisms	Response	Efficacy	Side effect
6	K. S.	23	Pyelonephritis	1.0 g (i.m.)	5	5.0 g	<i>E. coli</i> (0.19 μg/ml)	Fever, Lumbago → <i>E. coli</i> (-) in 3days Urine sedimentation →	+	-
7	Y. M.	42	Pyelonephritis (Post-operation)	1.0 g (d.i.)	6	6.0 g	<i>E. coli</i> (0.39 μg/ml)	Fever, Lumbago → <i>E. coli</i> (-) in 3days Urine sedimentation →	+	-
8	S. M.	38	Cystitis (Post-operation)	1.0 g (d.i.)	5	5.0 g	<i>Enterobacter</i> (50 μg/ml)	Prakisuria, Residual sensation (6days after ope.) <i>Enterobacter</i> (-) in 3 days (CEZ resistant)	+	-
9	H. S.	50	Cystitis (Post-operation)	1.0 g (i.m.)	4	4.0 g	<i>E. coli</i> (0.19 μg/ml) <i>Klebsiella</i> (0.39 μg/ml)	Trias (+) (8days after ope.) Cerganisms (-) in 3 days (CEZ sensi tive)	+	-
10	T. I.	32	Cystitis	1.0 g (i.m.)	4	4.0 g	<i>E. coli</i> (0.19 μg/ml)	Trias (+) → (-) <i>E. coli</i> (-) in 2 days Symptom (-) in 3 days	++	-

本剤投与後(点滴1日1.0g)4日後に解熱し、局所の圧痛、抵抗も軽快をみ、8日後の頸管培養では *β-Streptococcus* が少数分離されるにとどまり帯下も殆ど消失した。

症例3 T. K. 子宮内膜炎

リング挿入中不全流産を来し、2日目より軽熱、下腹痛があり、子宮体部の圧痛が強く入院した。子宮内培養では *Peptococcus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* が分離された。本剤投与後3日目には解熱し(本剤1日2.0gの点滴静注施行)、子宮の局所所見も改善をみ、5日後には治癒に向った。

2) 外生殖器感染症

数日来外陰部に鷲卵大の発赤、腫脹を来した急性外陰膿瘍に本剤1日1.0g 静注(分2)を試み、同時に小切開を併用し、自他覚所見から有効と判定した。起炎菌の *S. aureus* の MIC は0.78 μg/ml であった。

3) 尿路感染症

CTM を尿路感染症5例に使用した。対象は腎盂腎炎2例、膀胱炎3例のうち1例は複雑性尿路感染(症例8、卵巣癌術後)である。投与方法は1日1.0gの点滴静注を2例に行い、他3例には1日1.0g(分2)の筋注を行い、投与期間は4~6日におよんだ。尿中起炎菌

Table 7 Laboratory findings

Case No.	SGOT		SGPT		Al-P		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A
1	41	44	34	31	1.0	1.4	18	14
2	20	22	12	11	1.4	1.6	14	17
3	8	10	4	6	1.0	1.1	10	12.5
4	12	12	7	4	1.2	1.6	8	10
6	9	8	7	6	1.3	1.2	10.5	9
7	14	16	8	7	1.2	1.3	12	15
8	16	17	12	10	1.1	1.1	11	10

B: Before A: After

の内訳は *E. coli* 3例, *E. coli* + *Klebsiella* 1例および *Enterobacter* 1例である。治療効果の判定は尿中菌の消失, 自覚症状の改善, 尿沈渣所見を基にくださった。成績は Table 6 のとおりで, 著効1例, 有効4例と全例に効果が認められた。急性腎盂腎炎の2例(うち1例は子宮筋腫術後)はいずれも3日後に起炎菌である *E. coli* の消失をみ, 尿中から *Enterobacter* (10^6 /ml) が分離された症例8は3日後に菌消失をみた。以上の分離菌の MIC をみると *E. coli* 0.19~0.39 μ g/ml, *Klebsiella* 0.39 μ g/ml, *Enterobacter* 50 μ g/ml である。

V. 副作用

本剤の筋注, 静注, 点滴静注による副作用は認めていない。また投与前後の肝機能 (S-GOT, S-GPT, Al-P など), 腎機能 (BUN, 尿蛋白など) を検討した症例でも異常所見を認めていない (Table 7)。

考 按

CTM は最近多数登場した cephalosporin 剤のなかではグラム陰性桿菌, 特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 菌群に対する抗菌力の際立った薬剤のひとつとされている¹⁾が, われわれの領域で最も分離頻度の高い菌種である *E. coli* や *Klebsiella* その他に対して他剤より数段階以上も低い MIC を本剤が有することは注目すべきである。ただ *in vitro* の成績の割には CEZ に較べて殺菌力が多少低いくらいがみられる。また本剤は薬動力学的

にみた場合 CEZ と CET の中間に位置することが指摘され, 尿中へは60~80% (6時間まで) の排泄率を示し, 胆汁内移行の良好な点が報告¹⁾されている。同様に本剤の経胎盤移行も良好ということができ, 羊水中へも1時間以降証明され, 新しい cephalosporin 剤のなかでは母児間移行のよい薬剤といえよう。しかし本剤の乳汁中移行は悪く, この点は投与方法ならびに投与量を含め cephalosporin 剤の他剤と対比して今後の検討を要する。

臨床応用では骨盤内感染症, 尿路感染症を中心に10例に使用し, 筋注, 静注, 点滴静注による効果を検討した。成績のうえでは10例中9例 (90%) の有効率を収めたが, 骨盤内感染症では対象に重症例が少なく, 無効例は難治感染の一つである付属器溜膿腫であった。従って本症では症例を増し, さらに投与量別 (1日量につき) の比較を行う必要がある。特に膿瘍形成性疾患では1日1.0g の量より増量する必要がある, 点滴静注の意義は大きい。尿路感染症では5例とも本剤は有効で, 細菌学的効果も *E. coli*, *Klebsiella* に効果が認められ, かつ MIC と臨床効果の関係もほぼ一致した。この場合も頸癌術後など複雑性, 再発性尿路感染症に対する今後の検討がまたれる。副作用に関しては1日1.0~2.0g, 4~6日間程度の投与であり, 本剤の低毒性が指摘されていることから特に問題は見出せない。

ま と め

- 1) Cefotiam (SCE-963) は産婦人科領域より分離したグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有することが認められた。
- 2) 筋注, 静注による経胎盤移行を検討し, 本剤の母児間移行の良好なことを立証した。しかし乳汁内への移行は筋注で低い結果を得た。
- 3) 臨床応用として骨盤内感染症, 尿路感染症など計10例に使用し9例に本剤の効果を認めた。
- 4) 副作用には特記すべきものを認めていない。

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 ON CEFOTIAM (SCE-963)
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAGURA
and SUSUMU HASEGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School
of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

- 1) Cefotiam (CTM, SCE-963) showed potent antibacterial activities against gram negative bacilli isolated from clinical materials.
- 2) After intravenous or intramuscular administration, cefotiam level in umbilical cord blood was $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ times as high as that in maternal blood. About 1 μ g/ml of cefotiam was also detected in amniotic fluid 1~2 hours after administration. However, almost no cefotiam was detected in milk.
- 3) Ten patients with intra-pelvic infections and urinary tract infections were treated with cefotiam. Of them 9 patients showed good clinical responses.
- 4) No side effects were observed.