

外科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的、臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・高岡哲郎

花井哲美・松垣啓司・早川義秋

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

要 旨

新しいセファマイシン系抗生剤である Cefotetan (CTT, YM09330) について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行い次の結果を得た。

1) 抗菌力: *E. coli*, *Klebsiella* に対する Cefotetan の MIC は 10^6 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種においていずれもそのピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下に認め、Cefmetazole および Cefazolin より優れた抗菌力を示し、耐性菌も少数であった。

2) 吸収・排泄: 本剤の one shot 静注後の血中濃度の持続はきわめて長く、また、胆汁中移行は高濃度移行群と考えられた。

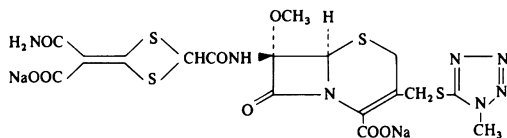
3) 臨床使用成績: 外科的感染症31例に Cefotetan を使用し、著効6例、有効18例、やや有効5例、無効2例、有効率77.4%であった。副作用として発疹を1例に認め、また臨床検査値にて GOT, GPT の軽度上昇を1例に認めた。

序 文

材料および方法

山之内製薬中央研究所において開発された新しい注射用セファマイシン系抗生物質である Cefotetan (CTT, YM09330) は、各種細菌の産生する β -lactamase に対してきわめて安定であり、従来のセファマイシン系抗生物質に比べ、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、また血中濃度の持続がきわめて長く静注時の血中半減期が約3時間と長いことがその特徴である¹⁾。Fig. 1 にその構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (CTT, YM09330)



本剤に関する毒性試験、一般薬理試験、第一相試験等がすでに行われ、その安全性が確認されている。

今回、我々は本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、その有用性、安全性について若干の結論を得たので報告する。

1. 抗菌力

外科病巣分離の *E. coli* 24株および *Klebsiella* 14株について、日本化学療法学会標準法²⁾にしたがって CTT の最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、あわせて Cefmetazole (CMZ) および Cefazolin (CEZ) と比較検討した。接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^6 cells/ml である。

2. 吸収・排泄

外胆汁瘻を有する外科術後症例3例において、本剤の胆汁中移行および血中濃度を測定し、また、うち1例において唾液内濃度も測定した。濃度測定は、山之内製薬中央研究所に依頼して、高速液体クロマトグラフィーおよび bioassay に行った。

3. 臨床使用

外科的感染症31例に CTT を投与し、その臨床効果、副作用について検討した。臨床効果判定は教室の判定基準をもとに行なった。すなわち著効とは投与3日目までに主要症状のほとんどが消失または軽快したもの、有効とは投与5日目までに主要症状の過半数が消失または軽快したもの、やや有効は投与7日目までに一部の症状の改善がみられたもの、無効とは投与7日目になっても症状の改善をみないか、悪化したものとした。

投与方法は、点滴または one shot 静注にて 1 回 0.5g ないし 1.0g、1 日 2 回投与がほとんどであり、総投与量は 4 g から 32g までとなっている。

成 績

1. 抗 菌 力

E. coli 24 株に対する CTT の MIC は、 10^8 cells/ml 接種でそのピークは、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で、21 株はいずれも $3.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 3 株に認められた。セファマイシン系の CMZ では、ピークは $0.8 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ にあり、同じく耐性株は 3 株であった。また、セファロスポリン系の CEZ では $1.6 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、耐性株は 5 株に認められた (Fig. 2)。 10^8 cells/ml 接種では CTT の MIC は同様に $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下にピークがあり、耐性株は 1 株であった。CMZ ではそのピークは $0.8 \mu\text{g/ml}$ にあり、耐性株は 3 株であった。CEZ では $1.6 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、耐性株は 4 株であった (Fig. 3)。

Klebsiella 14 株では、 10^8 cells/ml 接種で CTT の MIC はそのピークが $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下にあり、耐性菌は認めなかった。CMZ ではピークは $0.4 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$

にあり、1 株に耐性を認めた。また CEZ では、ピークは $3.2 \mu\text{g/ml}$ にあるも、6 株に耐性を認めた (Fig. 4)。また 10^6 cells/ml 接種においても CTT の MIC のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下であり、耐性株を認めなかった。CMZ ではピークは $0.4 \mu\text{g/ml}$ にあるものの、1 株耐性を認めた。また CEZ では、ピークは $1.6 \mu\text{g/ml}$ にあるも耐性株は 5 株にみられた (Fig. 5)。

以上より *E. coli* および *Klebsiella* に対する CTT の抗菌力は、CEZ, CMZ より優れていると考えられ、耐性株も少ない成績であった。

2. 吸収・排泄

外胆汁瘻を有する 3 例における CTT の胆汁中移行を測定した。

Case 1 は 67 才男、体重 52kg、総胆管結石症術後の総胆管 T・チューブドレナージ症例で、T. Bil. 0.4mg/dl 、GOT 31mU/ml 、GPT 55mU/ml 、Al-P 154mU/ml 、BUN 16mg/dl と Al-P の軽度上昇を認めているが、術後 16 日目に本剤 500mg を one shot 静注した。血中濃度は bioassay で 30 分で $74 \mu\text{g/ml}$ を示し、また高速液体クロマトグラフィー (HPLC) でもほぼ同様の値を示し、ゆるやかに減少し、9 時間でも $10 \mu\text{g/ml}$ 前後を示していた。

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to CTT, 24 strains (10^8)

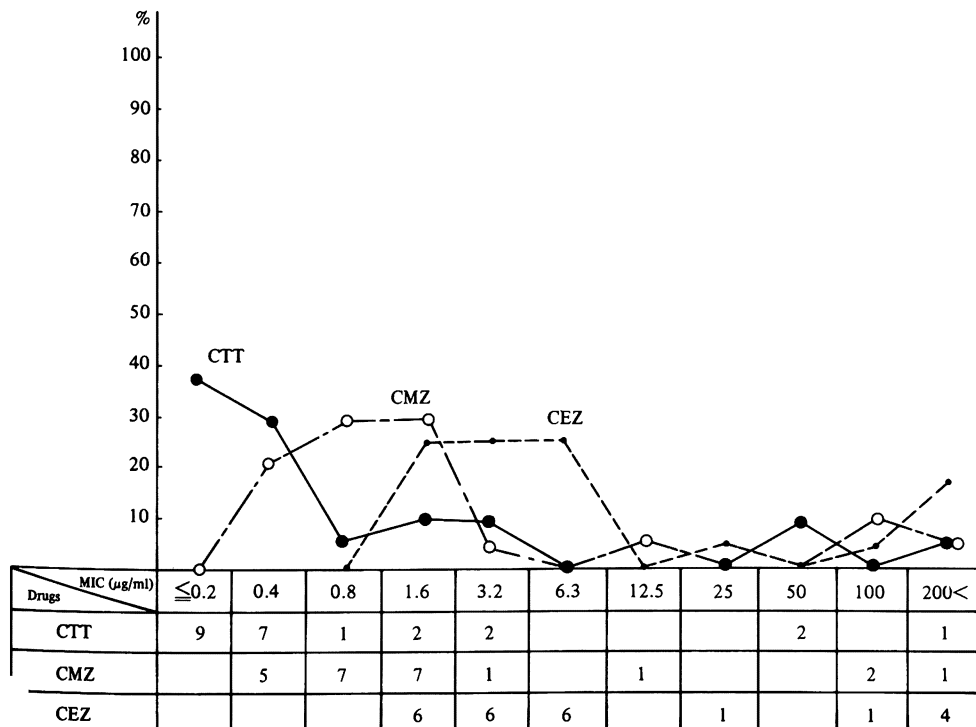


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to CTT, 24 strains (10^6)

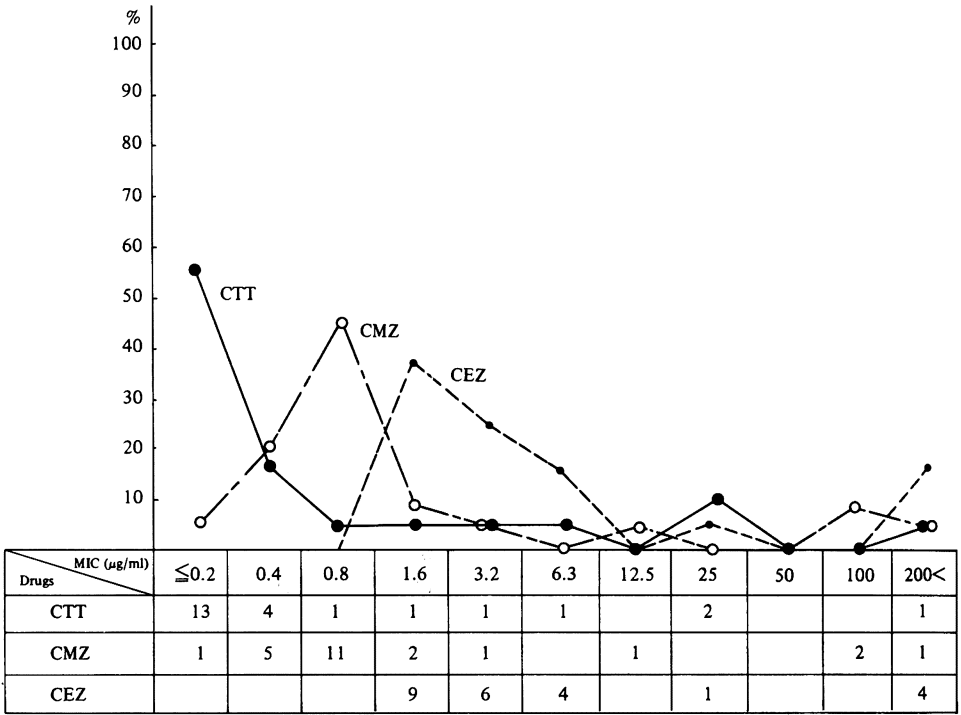


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* to CTT, 14 strains (10^8)

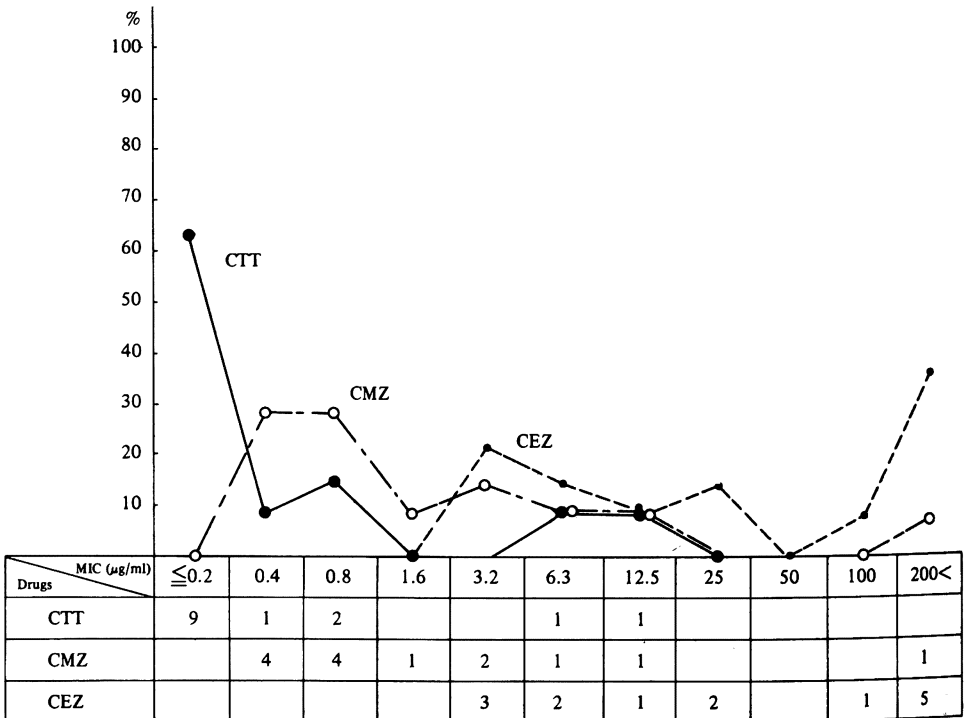
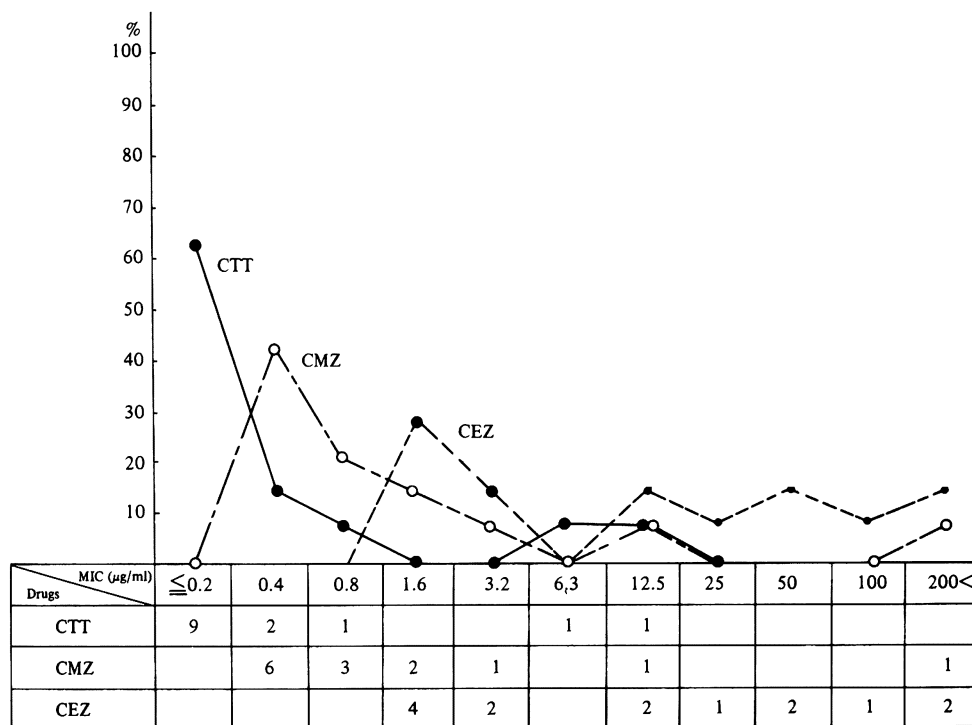


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella* to CTT, 14 strains (10⁶)

これに対して胆汁中濃度は bioassay で 0～1 時間で 89 $\mu\text{g/ml}$ 、1～2 時間でピーク値の 318 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後、漸減するも 9 時間後でも 87 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示していた。9 時間までの胆汁中移行率は bioassay で 3.87%、HPLC で 4.33% と良好な胆汁中移行を示していた (Fig. 6)。Case 2 は 58 才男、体重 60kg、膵頭部癌術後 20 日目の外胆汁瘻と膵液瘻の症例で T. Bil. 2.5mg/dl、GOT 53 mU/ml、Al-P 158mU/ml BUN 10mg/dl、また軽度の黄疸と膵液中アミラーゼ 28,600IU/l と膵外分泌能の低下が認められている。CTT 500mg one shot 静注後の血中濃度は 30 分で 84 $\mu\text{g/ml}$ を示した。胆汁中濃度は 1～2 時間で bioassay で 20.6 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、HPLC でも同様に 23.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。以後、速やかに減少した。また、膵液中の濃度は 0～2 時間で 0.18 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した (Fig. 7)。Case 3 は 76 才女、体重 39kg、胆石症術後の総胆管 T・チューブドレナージ症例で、術後 16 日目に本剤 1g を one shot 静注した。肝機能上、T. Bil. 0.5mg/dl、GOT 39mU/ml、GPT 36mU/ml、Al-P 131mU/ml と Al-P の軽度上昇を認めている。血中濃度は、bioassay で 30 分値 144 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後きわめてゆっくり減少し、9 時間後でも 27 $\mu\text{g/ml}$ を示し

た。HPLC でもほぼ同様の値を示した。胆汁中濃度は、2～3 時間に bioassay で 66.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、以後 6 時間まで漸減し、7 時間、8 時間と軽度再上昇を認めている。9 時間までの胆汁中移行率は 0.48% である。HPLC でもほぼ同様の値を示した (Fig. 8)。

以上 3 例より、CTT は、血中半減期がきわめて長く、また胆汁中移行の良好な抗生剤と考えられた。なお、HPLC にて胆汁中には Tautomer がかなり認められている。

また 1 例において CTT の胆汁中濃度を測定した。症例は 66 才女、肝膿瘍破裂にてドレナージ手術施行後 28 日目でかなり少量の膿汁量であったため、生理食塩液 3ml にて洗浄した検体であったが、本剤 500mg one shot 静注にて 2 時間後に 2.51 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示していた (Fig. 9)。

3. 臨床使用成績

外科的感染症 31 例に CTT を投与し、その臨床効果、安全性について検討した (Table 1)。症例の内訳は、男 18 例、女 13 例、年齢は 19 才から 83 才 (平均 58.9 才) である。疾患別には、腹膜炎が 16 例と最も多く、次いで創感染 6 例、胆管炎 4 例、肝膿瘍腹膜炎敗血症 1 例、その他 4 例となっ

Fig. 6 Serum and bile levels of CTT
No. 1 67 M, 52 kg, T-tube drainage

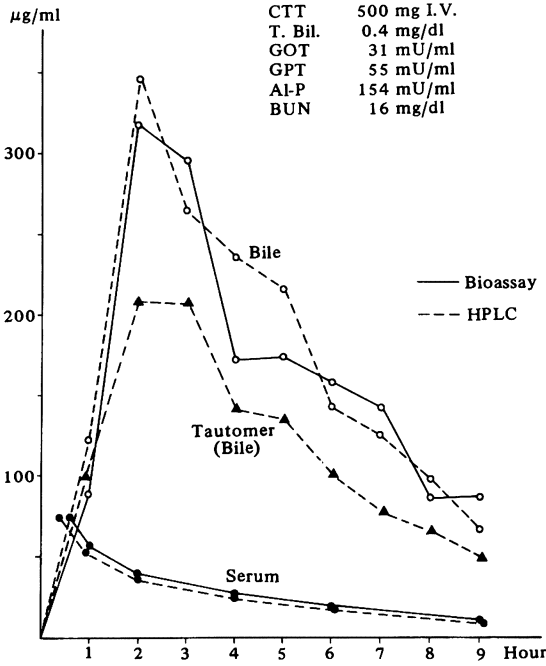


Fig. 8 Serum and bile levels of CTT
No. 3 76 F, 39 kg, T-tube drainage

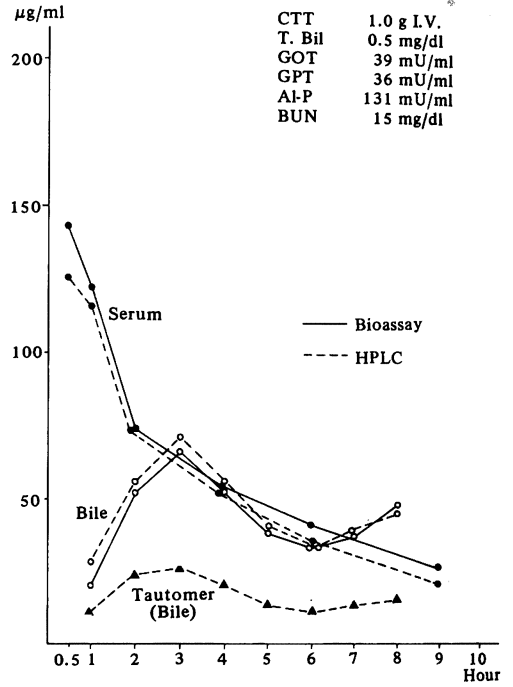


Fig. 7 Serum, bile and pancreatic juice levels of CTT
No. 2 58 M, 60 kg, After pancreatoduodenectomy

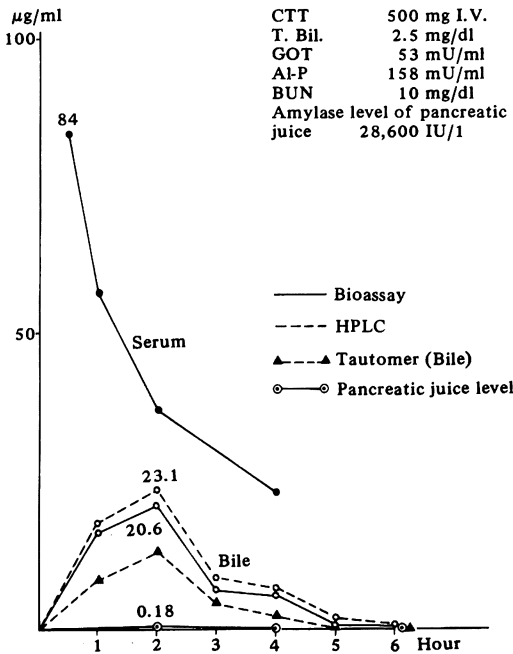


Fig. 9 Serum and pus levels of CTT
No. 4 [Case 22] 66 F, 56 kg, Liver abscess

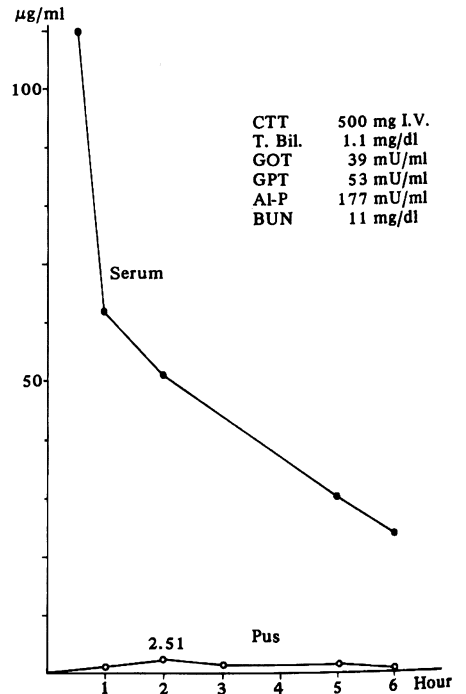


Table 1 Clinical results of CTT

No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	Route	g X times	Day	Total dose(g)	Side effect	Effect	Remarks
1	71	M	36	Peritonitis due to duodenal perforation	Negative	D.I.	1 X 2	16	32	(-)	Good	Gastrectomy Drainage
2	56	M	68	Peritonitis due to Appendicitis	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	I.V.	0.5 X 2	10	10	(+)	Good	Drug eruption after 6th day
3	25	M	58	Peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	D.I.	0.5 X 2	4	4	(-)	Good	Appendectomy Drainage
4	79	F	43	Peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	D.I.	0.5 X 2	9	9	(-)	Good	Appendectomy Drainage
5	68	M	43	Peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	D.I.	0.5 X 2	6	6	(-)	Excellent	Appendectomy Drainage
6	52	M	49	Peritonitis after gastrectomy	<i>E. cloacae</i> <i>α-Streptococcus</i>	D.I.	0.5 X 2	9	9	(-)	Good	
7	83	F	28	Peritonitis due to malignant lymphoma	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. morganii</i> <i>Bacteroides</i>	D.I.	0.5 X 2	10	10	(-)	Good	Colostomy Drainage
8	76	M	51	Peritonitis due to sigmoid perforation	<i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i>	D.I.	0.5 X 2	8	8	(-)	Excellent	Colostomy Drainage
9	68	F	45	Peritonitis due to rectal perforation	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. morganii</i>	D.I.	1 X 2	9	18	(-)	Good	Colostomy Drainage
10	75	M	45	Peritonitis after gastrectomy	<i>P. aeruginosa</i>	D.I.	1 X 2	4	8	(-)	Poor	Drainage
11	30	F	49	Peritonitis due to appendicitis	Unknown	D.I.	0.5 X 2	8	8	(-)	Good	Appendectomy Drainage
12	19	M	58	Peritonitis due to jejunal perforation	<i>Streptococcus</i> <i>E. coli</i> <i>A. calcoaceticus</i>	D.I.	1 X 2	11	22	(-)	Fair	Jejunum resec- tion, Drainage
13	70	M	39	Peritonitis due to appendicitis	<i>Bacteroides</i>	D.I.	1 X 2	9	18	(-)	Excellent	Appendectomy

Table 1 (Continued)

No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	Route	g x times	Day	Total dose(g)	Side effect	Effect	Remarks
14	22	F	43	Peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	D.I.	1 x 2	9	18	(-)	Excellent	Appendectomy Drainage
15	74	M	52	Peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i>	D.I.	0.5 x 2	12	12	(+)	Good	GOT ↑, GPT ↑ Appendectomy Drainage
16	66	F	35	Peritonitis after operation	<i>E. aerogenes</i>	D.I.	0.5 x 2	12	12	(-)	Poor	
17	35	M	50	Residual abscess (Pancreatic injury)	<i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i>	D.I.	0.5 x 2	5	5	(-)	Good	
18	76	M	48	Cholangitis (Cholelithiasis)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i>	I.V.	0.5 x 2	14	14	(-)	Fair	
19	60	F	49	Cholangitis	<i>E. cloacae</i> <i>P. stuartii</i> NF-GNR	D.I.	1 x 2	7	14	(-)	Excellent	
20	71	F	45	Cholangitis (Cholelithiasis)	<i>S. faecalis</i>	D.I.	0.5 x 2	13	13	(-)	Good	
21	55	F	48	Cholangitis (Carcinoma of gall bladder)	<i>Klebsiella</i>	D.I.	1 x 2	10	20	(-)	Good	Drainage
22	66	F	56	Liver abscess Sepsis	<i>Klebsiella</i>	D.I. D.I.	0.5 x 3 0.5 x 2	3 13	17.5	(-)	Excellent	Drainage
23	62	M	54	Infected wound after ileocaecal resection	Negative	D.I.	0.5 x 2	8	7.5	(-)	Good	
24	62	M	54	Infected wound	GPC	D.I.	0.5 x 2	9	9	(-)	Good	Incision
25	68	M	40	Infected wound after gastrectomy	<i>E. aerogenes</i>	D.I.	0.5 x 2	6	6	(-)	Fair	
26	42	M	55	Infected wound after appendectomy	<i>Klebsiella</i>	D.I.	0.5 x 2	11	11	(-)	Good	
27	80	M	48	Infected wound after gastrectomy	Unknown	D.I.	1 x 2	9	18	(-)	Good	
28	63	M	42	Infected wound after gastrectomy	<i>P. cepacia</i>	I.V.	0.5 x 2	8	8	(-)	Fair	
29	23	F	76	Infected burn	<i>Klebsiella</i>	I.V.	0.5 x 2	6	6	(-)	Good	Skin grafts
30	73	F	40	Infected ulcer of the leg	<i>E. coli</i>	I.V.	0.5 x 2	14	14	(-)	Good	
31	57	F	50	Infected ulcer	<i>P. aeruginosa</i>	I.V.	0.5 x 2	10	10	(-)	Fair	

ている。分離菌としては、*E. coli* 11株、*Klebsiella* 8株、*Bacteroides* 5株、*Enterobacter* 4株、*P. morganii* 2株、*P. aeruginosa* 2株、他のブドウ糖非醗酵菌 4株、GPC 5株などとなっている。これらの症例を先に述べた教室の判定基準にしたがって効果判定すると、著効6例、有効18例、やや有効5例、無効2例であり有効以上は31例中24例(有効率77.4%)であった。疾患別にみると有効率は腹膜炎81.3%、創感染66.7%、胆管炎75%となっており、症例22(Fig. 10)の肝臓瘍腹膜炎敗血症の症例ではドレナージ手術を緊急で施行したが著効であった。また分離菌別に有効率をみると *E. coli* 81.8%、*Klebsiella* 87.5%、*Bacteroides* 80%と高く、*Enterobacter* 50%、*P. aeruginosa* を含めたブドウ糖非醗酵菌では33.3%と低値であった。またグラム陽性球菌では80%であった。

副作用としては、症例2において、本剤投与6日後より下肢に発疹を認めるも症状軽度なため投与継続し、本剤中止後数日にて消失した。その他に自覚的副作用は認めなかった。臨床検査値の変動(Fig. 11)では、症例15において本剤投与によると思われる GOT、GPT の軽度上昇を認めたが、本剤投与中止後、何ら処置することなしに正常化した。その他、数例において検査値の異常値を示していたがいずれも基礎疾患、手術などの原因も考えら

れ、本剤によるものとは断定できなかった。

考 察

新しいセファマイシン系抗生剤である CTT について検討した。近年、セファロsporin 耐性菌の増加が報告³⁾されており、そのためこれらの β -lactamase に抵抗性を示すセファマイシン系抗生剤が開発され、すでに Cefoxitin(CFX)⁴⁾、Cefmetazole(CMZ)⁵⁾が一般に使用されている。これらの抗生剤と比較し、CTT の抗菌力は明らかに優れ、*E. coli*、*Klebsiella* に対する MIC のピークは0.2 μ g/ml ないしそれ以下であり、その他、スペクトラム的にもインドール陽性 *Proteus*、*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Serratia* などグラム陰性桿菌に広く抗菌力を示し、*Bacteroides* にも強い抗菌力を示すと報告¹⁾されている。しかし *S. aureus* などのグラム陽性球菌には従来までのものと比べ若干弱い抗菌力と報告¹⁾されている。

次に、本剤の特徴とも考えられる吸収・排泄においては、本剤の血中濃度の持続が従来までのセファマイシン系抗生剤^{4,5)}と比べてきわめて長く、静注時の血中半減期が3時間と長くなっている点である。われわれの検討症例でも500mg one shot 静注時の6時間後の血中濃度は20 μ g/ml と高値を維持していた。また本剤の胆汁中移行

Fig. 10 Case 22 M.K. 66 F Liver abscess, Sepsis

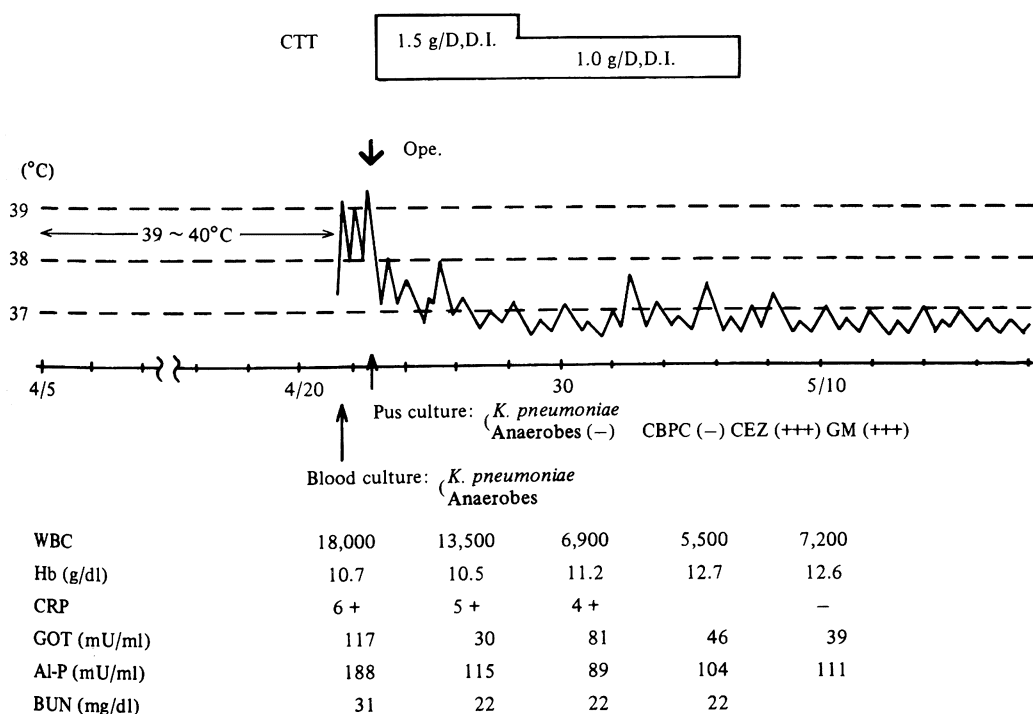
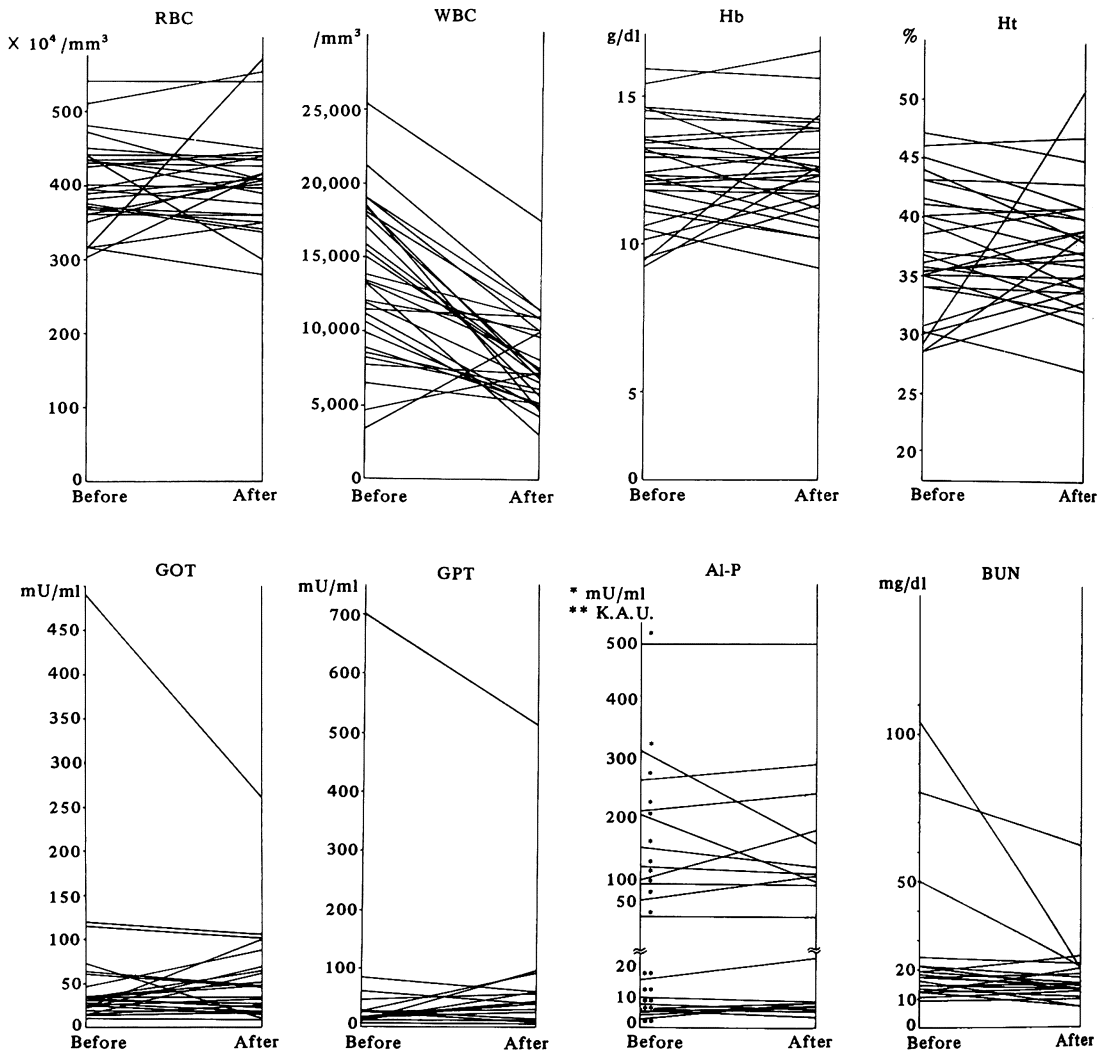


Fig. 11 Laboratory findings before and after treatment of CTT



を臨床例3例において検討したが、500mg 投与例では1例で最高約300 μ g/mlの濃度を示し、また1例では20 μ g/ml程度であった。1g 投与の1例では70 μ g/mlほどのピーク値を示した。抗生剤の胆汁中移行⁶⁾は肝機能障害の程度、胆汁ドレナージの方法、また術後日数などによっても変化がみられるが、全般的にはCTTの移行は良好であり、胆汁中高濃度移行群と考えられる。また胆汁中においては、そのpHなどの影響のためか、CTTのTautomerをかなり検出しているが、抗菌力的にはほとんど差がなく、治療上の問題はないと考えられた。

次に外科的感染症31例にCTTを使用した。まず投与量としては、本剤の抗菌力、血中半減期などより1回

500mg 1日2回で十分と考えられた。疾患別には腹膜炎の有効率81.3%が高く、逆に術後創感染はやはり66.7%とやや低率であった。また、胆汁中移行良好な薬剤であることより胆道感染をみると有効率75%とまずまずであった。全体としての有効率77.4%は、最近検討した第三世代の各種セフェム系薬剤と比較し、やや良好な成績であった。分離菌別にみた場合、*E. coli*、*Klebsiella*、*Bacteroides*には当然のことながら高い有効率を示し、逆に*P. aeruginosa*を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌などでは低値を示していた。副作用としては発疹を1例、血清GOT、GPTの軽度上昇を1例に認めたが、いずれも投与中止により速やかに軽快し、特に問題となるよう

なものは認めなかった。

以上より、CTTは外科領域において従来までのセファマイシン系抗生剤以上の有用性を認め、かつ安全性においても特に問題はない薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，YM09330，1980
- 2) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22：1126～1128，1974
- 3) 品川長夫，石川 周，由良二郎，柴田清人：術後感染症

の変遷。外科治療40：23～28，1979

- 4) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，鈴木一也，土井孝司，高岡哲郎，石川 周：外科領域におけるCefoxitinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26(S-1)：407～411，1978
- 5) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，鈴木芳太郎，土井孝司，石川 周，高岡哲郎：外科領域におけるCS-1170の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5)：403～409，1978
- 6) 品川長夫，花井拓美，石川 周，由良二郎：胆道感染症。臨床医 7：137～139，1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330) ON THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,

TETSURO TAKAOKA, TAKUMI HANAI, KEIJI MATSUGAKI and YOSHIKI HAYAKAWA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin, were performed and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The *in vitro* antimicrobial activity of cefotetan was compared with cefazolin and cefmetazole against 38 strains of *E. coli* and *Klebsiella*. Against both organisms, cefotetan had more dominant activity than others with the peak MIC level of 0.2 $\mu\text{g/ml}$.

2) Absorption and excretion

Serum levels of cefotetan decreased very slowly after single intravenous injection. The excretion of cefotetan in bile was examined on 3 patients with biliary tract disease. Cefotetan showed high tendency in biliary recovery.

3) Clinical results

Cefotetan was administered to 31 cases with surgical infections and clinical results were excellent in 6 cases, good in 18, fair in 5 and poor in 2. As side effects, drug eruption was found in one case and slight elevation of serum transaminases in one case.