

産婦人科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的・臨床的研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福 永 完 吾

島田綜合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

要 旨

新しい Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

Cefotetan 1g 静注および点滴静注後の血清中濃度および子宮、卵管、卵巣等の骨盤内性器組織内濃度を測定した。静注時の血清中濃度は平均30分値181 μ g/ml, 40~45分値135.8 μ g/ml, 50~70分値93.4 μ g/mlであった。その際の各組織内濃度は13.5~45.0 μ g/gに分布し、血清中濃度の7.5~46.7%に相当した。点滴静注時の血清中濃度はピーク値が1時間前後の平均141.6 μ g/mlで、2時間値平均62.6 μ g/ml, 3時間値平均37 μ g/ml, 4時間値平均30 μ g/mlであり、各組織内濃度は7.8~29.9 μ g/gに分布し、血清の8.3~47.3%に相当した。各組織内濃度は血清中濃度と同様な消長をたどり経時的に減少するが、組織内の消失がややおそい。

Cefotetan 1g静注後の臍帯血、羊水中移行を測定した。臍帯血清中濃度は51分値が15 μ g/mlであり、最高値が3時間45分値の31.4 μ g/ml、以後、持続は長く、16時間値が3.5 μ g/mlであった。羊水中濃度は51分で1.18 μ g/ml、最高値が12時間45分の13.6 μ g/ml、16時間値は6.2 μ g/mlであった。母乳中移行濃度は一般に低く、1~6時間内に0.22~0.34 μ g/mlが認められた。

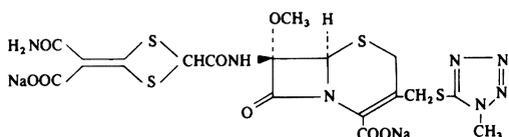
臨床成績は、子宮筋層内膜炎兼付属器炎1例、付属器炎3例、子宮旁結合織炎1例、骨盤死腔炎2例、産褥熱1例、化膿性外陰炎1例、乳腺炎の2例の合計11例に対し、1回1g、1日1~3回静注または点滴静注で9例(81.8%)に効果を認めた。副作用は胸部不快感2例、薬疹1例があったが重篤なものはなく、臨床検査値異常変化も認めなかった。

以上の成績から、Cefotetan の産婦人科領域における有用性を認めた。

ま え が き

Cefotetan(CTT, YM09330)は山之内製薬中央研究所において開発された新しい Cephamycin 系抗生物質であり、Fig. 1のような構造を有する。

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



本剤の細菌学的特徴としては β -lactamaseに對しきわめて安定なことで、特に従来の Cephamycin 系抗生物質(CFX, CMZ)に比し、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することである。また、体内動態では、血中濃度の持続が長く、ヒトに静注した場合の血中半減期が約3時間と、従来の β -Lactam 系薬剤の中で最も持続的であることが特徴的である。体内では代謝されず、活性のまま尿中に高率に排泄される¹⁾。

我々は本剤について、産婦人科領域での検討を行い、結果を得たので、以下に報告する。

実験方法

CTTの濃度測定法は *E. coli* NIHJ を検定菌とする Agar well法により、血清はモニターール I、組織は0.1 M (pH7.0)の燐酸緩衝液を標準液とした。組織内濃度は子宮筋腫で単純子宮全摘術施行の症例45例に術前 CTT 1g を静注または点滴静注し、摘出後の子宮、付属器等各部位を採取し、測定に供した。経胎盤移行性は分娩前の産婦に本剤 1g を静注して分娩時、母体血、臍帯血、羊水を採取して測定した。なお測定は山之内製薬中央研究所にて行った。

臨床試験は産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和55年1月より55年9月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に入院した患者に使用した。

成績

1. 骨盤内臓器組織内濃度

子宮各部位、卵管、卵巢等の骨盤内臓器組織中への移行濃度を測定するため、子宮筋腫により単純子宮全摘出術施行患者に術前、本剤1.0gをone shot静注(16例)、点滴静注(29例)し、一定時間後に臓器を摘出した。投与後、摘出までの時間は、注射後、両側子宮動脈結紮までの時間とし、同時に肘静脈からも採血して測定に供した。臓器は摘出後、子宮頸部、子宮腔部、子宮内膜、子宮筋層、子宮漿膜、卵管、卵巢の各部位に分離採取した後、濃度測定まで-20℃に凍結保存した。測定に際しては、秤量後0.1M (pH7.0)燐酸緩衝液を加えホモジナイザーで組織剤割となし、これを1,000G10分間遠心してその上清を測定に用いた。

1) 静注後の組織内濃度

成績は Table 1, Fig. 2,3 に示すとおりである。すなわ

ち、血清中濃度は30分値が181 μ g/ml, 40~45分値が平均135.8 μ g/ml, 50~70分値が平均93.4 μ g/mlである。組織内濃度は33分値が、子宮各部位15~45 μ g/g, 付属器各部位13.5~39.8 μ g (Fig. 2), 40~50分値, 子宮各部位16.1~44.3 μ g/g, 付属器各部位15~42 μ g/g, 60~70分, 子宮各部位14.1~38.6 μ g/g, 付属器各部位20.3~42.0 μ g/gで、Fig. 3にその平均値を示す。130~150分値は子宮各部位は11.6~24.8 μ g/g, 付属器各部位は18.8~21.4 μ g/gである。250分値は子宮各部位5.6~13.3 μ g/g, 付属器各部位12.8~15.8 μ g/g, 315分値は子宮各部位7.4~13.2 μ g/g, 付属器各部位11.6~12.0 μ g/gであった。各組織内濃度の対血清比は時間経過により差があるが7.5%より46.7%に及ぶ。その消長はおおむね血清中濃度と同様な経過消長をたどり経時的に減少するが、組織内の減少は血清よりややおそい。その経過はFig. 4に示すごとくである。

2) 点滴静注後の組織内濃度

組織内濃度の数値は Table 2 および Fig. 5~9 に示すごとくで、その平均値をみると点滴終了後30分前後の5例平均では静脈血清が111.4 μ g/ml, 子宮各部位は15.0~23.0 μ g/g, 卵巢9.3 μ g/g, 卵管27.5 μ g/gで静脈血清濃度の8.3~24.68%に相当する (Fig. 5)。1時間前後の13例の平均では、静脈血清が141.6 μ g/ml, 子宮各部位は19.2~29.9 μ g/g, 卵巢15.4 μ g/g, 卵管25.8 μ g/gで、静脈血清の13.55~21.1%になる (Fig. 6)。2時間前後では4例平均で静脈血清62.6 μ g/ml, 組織14.5~22.9 μ g/gで対静脈血清比は23.16~36.58%であり (Fig. 7)、3時間前後では3例平均で静脈血清37.0 μ g/ml, 組織7.8~14.7 μ g/gで対静脈血清比21.08~39.72% (Fig. 8) となり、4時間前後では静脈血清30.0 μ g/ml, 組織7.8~14.2 μ g/g, 対静脈血清比26~47.33%となった (Fig. 9)。その消長は Fig. 10 に示すように、血清濃度と

Table 1 Tissue concentration of intrapelvic genital organs after intravenous injection of CTT 1 g

No.	Time (min)	(μg/g or ml)							
		Venous serum	Endometrium	Myometrium	Perimetrium	Cervix	Portio	Ovary	Tube
1	33	181	37.9	45.0	39.0	37.5	15.0	13.5	39.8
2	40	110	25.5	30.0	23.6	43.5	34.9	40.5	15.0
3	40	102	24.4	28.1	36.0	29.6	42.0	—	42.0
4	45	125	31.1	37.5	44.3	36.4	32.3	—	—
5	45	82.0	21.4	23.6	27.0	34.1	34.1	19.9	38.3
6	45	260	21.0	24.4	31.1	23.6	30.0	—	—
7	50	102	16.1	25.5	32.3	22.9	26.6	19.5	37.5
8	60	88.0	19.1	27.4	31.9	21.4	31.9	25.1	31.9
9	60	75.0	14.1	19.1	29.6	26.3	30.8	—	—
10	65	102	30.4	31.9	31.8	—	38.6	20.3	25.9
11	70	100	22.9	28.1	36.0	27.0	31.5	29.3	42.0
12	130	61.0	12.0	14.8	13.2	20.6	18.6	21.4	21.4
13	150	59.0	22.9	19.1	19.1	19.1	24.8	—	—
14	150	55.0	11.6	15.2	14.3	15.2	22.1	18.8	19.1
15	250	42.5	6.1	5.6	7.9	11.3	13.3	15.8	12.8
16	315	27.5	7.4	9.0	9.3	8.7	13.2	11.6	12.0

Fig. 2 Tissue concentration of CTT
1g i.v. 30 min (n = 1)

Tissue	CTT concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
	10	20	30	40	50	180
Venous serum						181.0
Endometrium						37.9
Myometrium						45.0
Perimetrium						39.0
Cervix						37.5
Portio						15.0
Ovary						13.5
Tube						39.8

Fig. 3 Tissue concentration of CTT
1g i.v. 1 hour (n = 10)

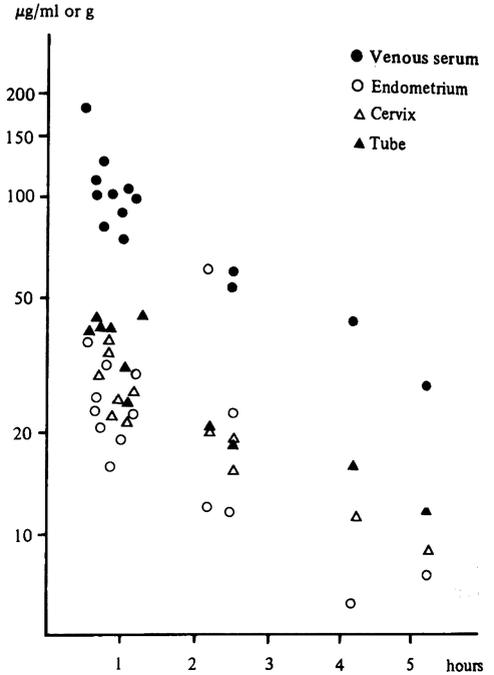
Tissue	CTT concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
	10	20	30	40	50	110
Venous serum						114.6
Endometrium						22.6
Myometrium						27.6
Perimetrium						32.4
Cervix						29.4
Portio						33.3
Ovary						25.8
Tube						33.2

組織内濃度はよく似たパターンで推移し、各組織間のバラツキも少なく一定の濃度であった。

2. 臍帯血清, 羊水中移行濃度

胎盤, 胎児への移行を観察するため、投与後の臍帯血清, 羊水中濃度を測定し、母体血清中濃度と比較した。分娩前, CTT 1.0g を産婦に静注し、分娩直後に臍帯血, 羊水および母体血を採取して測定した。成績は Table 3, Fig. 11 に示すごとく、投与後51分より16時間27分にわたる種々の時間帯内に合計10例の測定を行った。

Fig. 4 Tissue concentration of intrapelvic genital organs
after intravenous injection of CTT 1 g



1) 静注後の母体血清中濃度

図示のとおり、51分値の $102\mu\text{g/ml}$ を最高値として以後漸減し、1時間 $17\sim 19$ 分で $69\sim 80\mu\text{g/ml}$ 、3時間20分で $41\sim 42.5\mu\text{g/ml}$ 、12時間45分で $6.1\mu\text{g/ml}$ 、16時間27分では $0.84\mu\text{g/ml}$ となった。

2) 静注後の臍帯血清中濃度

臍帯血清中濃度は51分値が $15\mu\text{g/ml}$ で2時間前後になるとやや上昇して $21\mu\text{g/ml}$ となり、3時間前後が最高値で $31.4\mu\text{g/ml}$ (3時間45分) であり、その後漸減して12時間45分で $9.0\mu\text{g/ml}$ 、13時間55分で $7.4\mu\text{g/ml}$ 、16時間27分で $3.5\mu\text{g/ml}$ となった。

3) 静注後の羊水中濃度

羊水中濃度は最初低く51分で $1.18\mu\text{g/ml}$ 、以後やや上昇して3時間45分で $8.7\mu\text{g/ml}$ 、12時間45分で $13.6\mu\text{g/ml}$ 、13時間55分で $8.55\mu\text{g/ml}$ と後半において高く、以後漸次減少して下降曲線となり16時間では $6.2\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 母乳中移行濃度

分娩後4~6日以内の産褥婦7例に本剤1.0gをone shot 静注し、1, 2, 3, 4, 5, 6時間後の母乳を採取して測定した。

成績は Table 4 に示すとおり、母乳中移行は一般に低く、6時間以内は平均化しており、平均値は1時間0.22

Table 2 Tissue concentration in intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion of CTT 1 g

No.	Time (min)	(μg/g or ml)								
		Venous serum	Uterine artery serum	Endometrium	Myometrium	Perimetrium	Cervix	Portio	Ovary	Tube
1	20	125	146	15	24.8	29.3	27.0	12.2	7.9	24.8
2	25	47	—	7.0	7.9	10.7	5.8	6.0	—	—
3	35	72	—	5.6	7.5	8.5	4.4	3.7	9.4	—
4	37	188	—	9.8	12.2	16.9	20.3	22.1	4.0	19.5
5	43	125	—	37.5	36.0	49.5	43.5	34.5	15.8	38.3
6	45	132	—	21.4	24.8	35.6	32.6	28.9	10.3	28.9
7	45	170	—	22.1	25.9	33.0	19.5	27.0	9.5	34.5
8	50	132	—	24.8	24.8	32.6	28.9	34.1	15.8	34.1
9	50	125	—	19.1	26.3	27.1	12.6	9.1	—	—
10	55	118	—	20.3	18.8	19.5	13.9	15.5	7.7	12.4
11	55	212	—	13.3	25.9	40.9	22.9	23.6	15.0	40.9
12	55	149	—	13.6	13.1	14.6	16.1	11.3	11.0	18.8
13	60	159	—	9.7	23.6	33.0	22.1	22.1	5.2	14.4
14	60	132	—	29.6	30.8	40.5	30.8	21.4	13.1	—
15	65	112	—	22.1	22.1	25.5	26.6	36.4	21.4	32.3
16	65	100	—	17.8	16.5	20.6	23.3	12.6	—	—
17	65	200	—	18.4	30.4	37.1	16.5	9.8	16.5	—
18	70	100	—	17.7	28.1	28.1	30.4	28.9	13.9	35.6
19	90	110	—	25.8	33.0	33.0	44.3	37.5	22.9	44.3
20	100	60	57.5	9.8	14.3	14.8	16.5	17.1	14.6	18.8
21	105	67.0	62.0	18.8	22.5	22.5	27.4	24.8	—	—
22	102	40.5	42.0	10.9	14.8	15.2	17.6	22.5	23.6	15.2
23	130	35.5	38.0	7.1	8.3	9.4	10.7	12.8	10.1	9.1
24	180	29.5	40.5	7.1	6.8	9.4	11.1	10.4	11.4	10.5
25	190	52.0	52.0	8.6	11.3	12.9	14.3	14.3	17.7	15.8
26	210	29.5	32.0	7.7	8.0	8.8	8.6	8.8	14.9	11.0
27	230	31.0	29.5	8.8	9.2	9.2	8.3	10.7	12.9	9.9
28	240	29.5	35.5	7.7	8.6	11.3	12.5	12.9	16.5	12.5
29	257	29.5	31.0	6.9	8.1	8.3	12.8	12.4	13.3	11.3

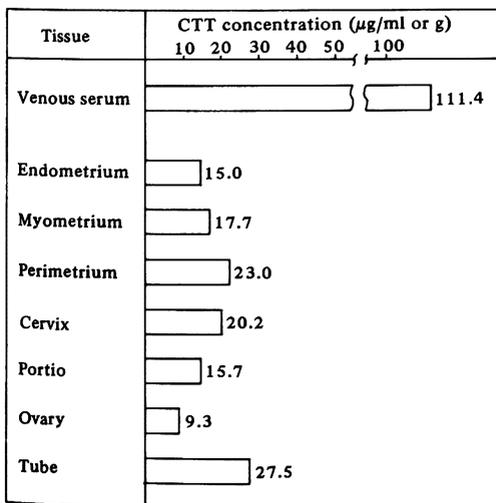
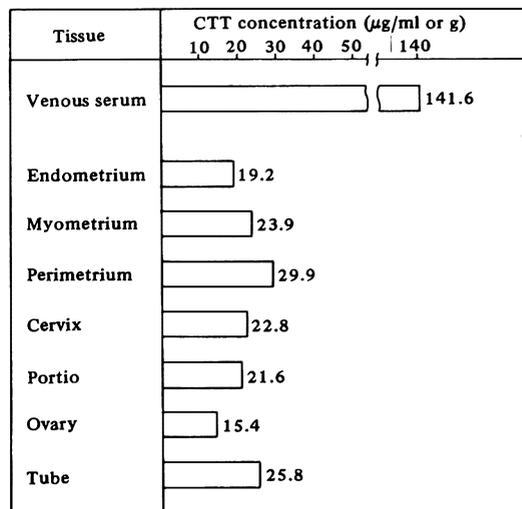
Fig. 5 Tissue concentration of CTT
1g d.i. 30 min (n = 5)Fig. 6 Tissue concentration of CTT
1g d.i. 1 hour (n = 13)

Fig. 7 Tissue concentration of CTT
1g d.i. 2 hours (n = 4)

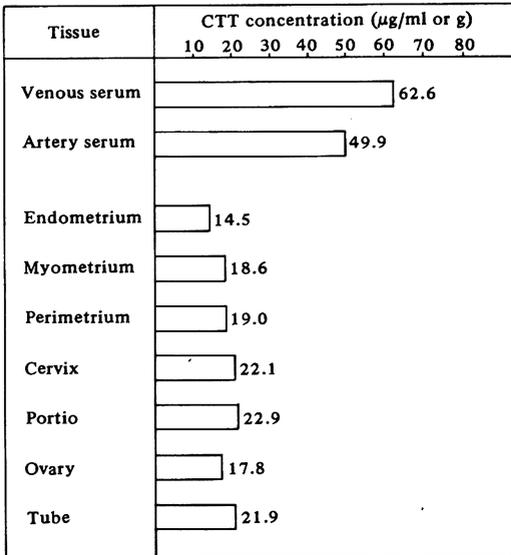


Fig. 9 Tissue concentration of CTT
1g d.i. 4 hours (n = 3)

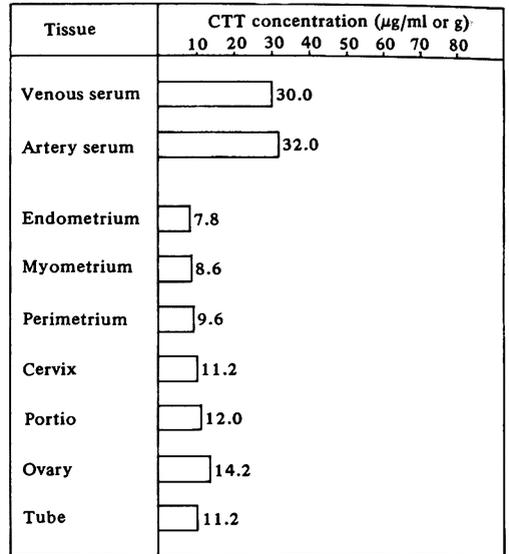


Fig. 8 Tissue concentration of CTT
1g d.i. 3 hours (n = 3)

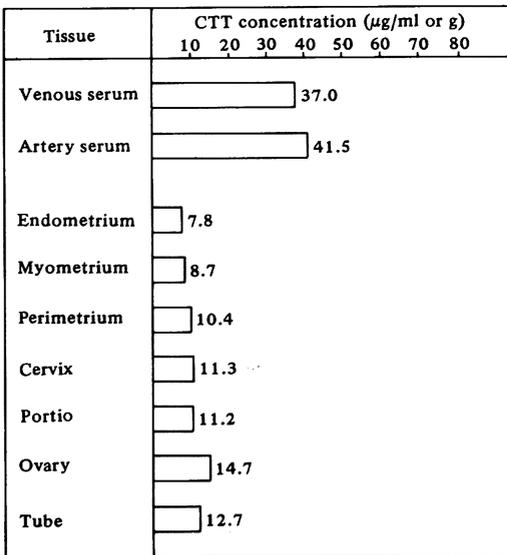
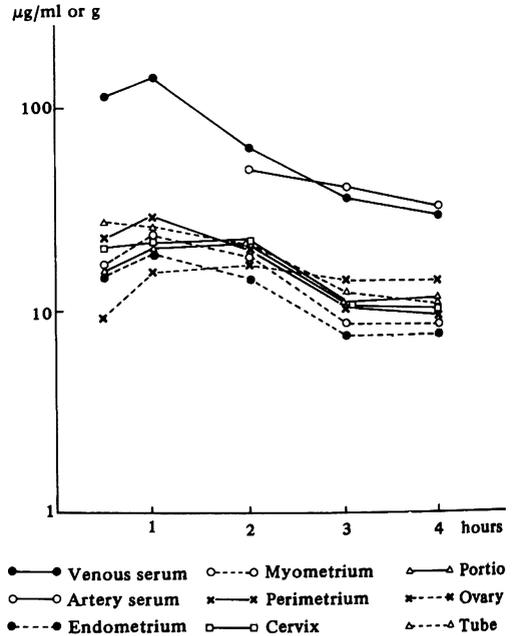


Fig. 10 Tissue concentration of intrapelvic genital organs after intravenous drip infusion of CTT 1g



$\mu\text{g/ml}$, 2時間 $0.31\mu\text{g/ml}$, 3時間 $0.32\mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.34\mu\text{g/ml}$, 5時間 $0.27\mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.28\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床試験

1. 対象および投与方法

昭和55年1月から55年9月までの間に昭和大学産婦人

科関連施設に入院した産婦人科的感染症11例に使用した。その内容は Table 5 に示すように、子宮旁結合織炎1例、骨盤死腔炎2例、産褥熱(産褥子宮筋層内膜炎)1例、化膿性外陰炎1例、子宮筋層内膜炎兼附属器炎1例、

Table 3 Transference of CTT into umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous injection of 1 g

No.	Time after i.v.	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	51 min	102	15	1.18
2	1 hr 17 min	80	16.2	1.18
3	1 hr 19 min	69	14.2	6.4
4	1 hr 27 min	118	12.1	1.33
5	3 hr 20 min	42.5	24.8	6.1
6	3 hr 21 min	41	17.6	2.45
7	3 hr 45 min	49	31.4	8.7
8	12 hr 45 min	6.1	9.0	13.6
9	13 hr 55 min	4.4	7.4	8.55
10	16 hr 27 min	0.84	3.5	6.2

Fig. 11 Transference of CTT into umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous injection of 1g

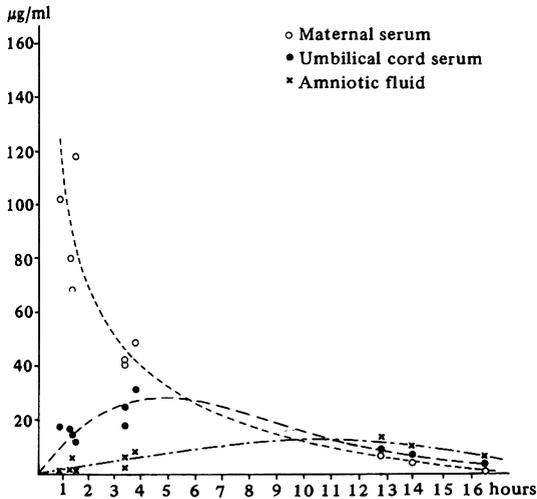


Table 4 Transference of CTT into mother's milk after intravenous injection of 1 g

No.	1	2	3	4	5	6 hr
1	0.32	0.31	0.34	0.28	0.23	0.28
2	0.15	0.21	0.24	0.25	0.22	0.21
3	0.26	0.28	0.35	0.32	0.26	0.26
4	0.16	0.31	0.32	0.35	0.26	0.26
5	0.22	0.46	0.33	0.50	0.36	0.38
6	ND*	ND	ND	ND	ND	ND
7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Average ± S.D.	0.22 ± 0.03	0.31 ± 0.09	0.32 ± 0.05	0.34 ± 0.09	0.27 ± 0.06	0.28 ± 0.06

*ND: (<0.195µg/ml)

付属器炎3例, 乳腺炎2例の合計11例である。投与方法は, 1回1gを1日1~3回, 静注または点滴静注した。他の抗生剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

効果判定は, 起炎菌の消長, 自他覚症状の消長, 検査成績の変化などから総合的に判定し, 菌の消長を中心として, 3日以内に菌の消失および主症状が著明に改善された場合を著効とし, 菌が消失または減少して, 症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効, 菌の消失, 自他覚症状の改善が明らかでないものは不明または無効とした。細菌学的効果は, 菌の消失したものは陰性化とし, 菌量の減少したものは減少とし, 菌種の変化したものは菌交代, 不変のものは不変とした。

3. 疾患別臨床効果

Table 6に示すごとく, 子宮旁結合織炎の1例は分泌物よりの菌培養成績は陰性で原因菌不明であるが, 1日1~2回の点滴で22日間の投与により徐々に下熱, 一般症状改善し, 有効であった。子宮頸癌広汎全別術後の骨盤死腔炎は2例とも *S. epidermidis* が検出されたが, 2例とも1回1g, 1日1~2回の静注または点滴, 8日間の使用で短時日のうちに著明に症状が改善し著効と判定された。産褥熱の1例は菌は検出されなかったが, 臨床症状から有効であり, 子宮筋層内膜炎兼附属器炎の1例は, *S. epidermidis*, *E. coli* の混合感染で3日以内に著明な効果があり, 著効であった。*Achromobacter*, *S. epidermidis* の検出された化膿性外陰炎の1例は10日間の使用で有効であった。付属器炎の3例は, 菌が検出できたのが2例で, うち1例は速効的で著効であり (Fig. 12), 他の1例は有効と判定された (Fig. 13)。第3例は菌は検出できていないが, 本剤を静注後, 胸部不快感があり, 翌日も翌々日も同様の不快症状を訴えたので投与を中止して他剤に変更し, 効果は不明であった。乳腺炎の1例は, 症状も速やかに消失し, 菌陰性化し, 著効であった (Fig. 14)。他の1例は薬疹発生のため中止し, 効果不明である。

以上11例中, 著効5例, 有効4例, 不明2例で有効率81.8%であった。

4. 起炎菌別臨床効果 (Table 7)

11例中, 菌検出陰性の3例を除くと8例から4種, 10株の菌が検出された。このうち, *S. epidermidis* の2例, *S. aureus* の2例, *S. epidermidis* と *E. coli* の混合感染の1例は著効, *E. coli* の1例と *Achromobacter*, *S. epidermidis* 混合感染の1例は有効であった。無効例は投与中止の不明例である。

5. 細菌学的効果 (Table 8)

グラム陽性球菌では, *S. epidermidis* の4株は陰性化3, 不変1であり, *S. aureus* の2株は陰性化した。グラム陰性桿菌では *Achromobacter* の1株は消失, *E. coli* の2株中1株は消失, 1株は減少であった。

結局, 消失率は77.7%であった。

Table 5 Clinical results of CTT in gynecobstetrical infections

Case No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Daily dose (g)	Days of administration	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
1	S.H.	69	52	Parametritis (Myoma ut. op.)	Negative	1.0 × (1 ~ 2) d.i.	22	28	Good	None
2	M.K.	60	50	Pelvic cellulitis Dead space (ut. ca. op.)	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × (1 ~ 2) i.v.	8	14	Excellent	None
3	S.O.	44	48	Pelvic cellulitis Dead space (ut. ca. op.)	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	8	16	Excellent	None
4	M.O.	25	47	Puerperal endometritis	Negative	1.0 × 1 d.i.	7	7	Good	None
5	F.K.	66	40	Suppurative vulvitis	<i>Achromobacter</i> <i>S. epidermidis</i>	1.0 × 1 i.v.	10	10	Good	None
6	R.U.	21	45	Endometritis + Adnexitis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	1.0 × (1 ~ 3) i.v.	5	10	Excellent	None
7	M.O.	23	61.5	Adnexitis	<i>S. aureus</i>	1.0 × 2 i.v.	3	6	Excellent	None
8	T.Y.	23	45	Adnexitis	<i>E. coli</i>	1.0 × (1 ~ 2) i.v.	5	8	Good	Chest discomfort
9	T.S.	27	47.8	Adnexitis	Negative	1.0 × 1 i.v.	4	4	Not clear	Chest discomfort
10	Y.I.	24	45	Mastitis	<i>S. aureus</i>	1.0 × (1 ~ 3) i.v.	5	10	Excellent	None
11	K.I.	29	51	Mastitis	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	3	6	Not clear	Rash

Table 6 Clinical efficacy of CTT classified by diagnosis

Diagnosis	Efficacy			
	Excellent	Good	Not clear	Total
Parametritis		1		1
Pelvic cellulitis	2			2
Puerperal endometritis		1		1
Endometritis + Adnexitis	1			1
Suppurative vulvitis		1		1
Adnexitis	1	1	1	3
Mastitis	1		1	2

Fig. 12 M.O. 23 yr F Adnexitis

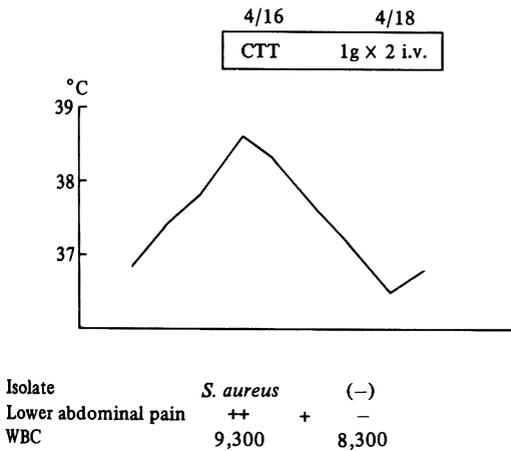
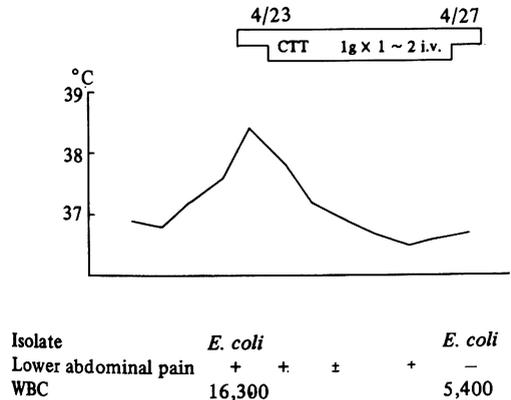


Fig. 13 T.Y. 23 yr F Adnexitis

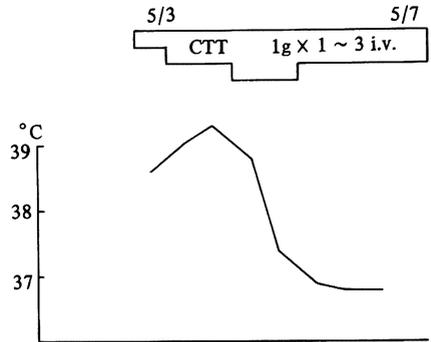


6. 副作用

使用後の反応として、附属器炎の第2例と第3例に静注後、胸部不快感の訴えがあった。

第2例は本剤 1.0g を 5%糖液 20ml に溶解して約3分で静注したが、直後より軽度の胸部不快感があり、約5分で消失し、特別の処置は施さなかった。それ以降は訴

Fig. 14 Y.I. 24 yr F Mastitis



Isolate	<i>S. aureus</i>	(-)
Breast pain	++ + +	- -
Breast swelling	++ ++ ++	+ ±
WBC	7,400	3,700

Table 7 Clinical efficacy of CTT classified by isolated organism

Isolated organism	Efficacy			
	Excellent	Good	Not clear	Total
<i>S. epidermidis</i>	3	1	1	5
<i>S. aureus</i>	2			2
<i>E. coli</i>	1	1		2
<i>Achromobacter</i>		1		1
Negative		2	1	3

Table 8 Bacteriological response to CTT

Isolated organism	Response			
	Eradicated	Suppressed	Unchanged	Total
<i>S. epidermidis</i>	3		1	4
<i>S. aureus</i>	2			2
<i>E. coli</i>	1	1		2
<i>Achromobacter</i>	1			1

えなかったで、継続使用した。第3例は、前述の方法と同じく静注したが、直後より胸部不快感を訴え、咳嗽があり、約30分持続した。特別の処置は行わなかったが、次回も第3回目も同様の訴えがあり、明らかに本剤と関連があったので投与を中止した。その他、薬疹が出て中止した1例があった。使用前後の血液一般所見、肝・腎機能検査所見は Table 9, 10 に示したが、使用後に異常値を示した例はなかった。

7. 総括

以上の成績を総括すると、CTT は産婦人科感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

Table 9 Laboratory findings before and after administration of CTT

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	405	495	6,100	4,800	11.4	12.5		
2	410	440	9,500	5,200	12.5	11.2	31	33
3	395	350	10,400	3,800	13.4	13.8		
4	370	310	7,600	7,100	11.6	10.4	34.5	32
5	270	305	3,400	4,500	10.8	11.8		
6	365	495	16,300	4,100	12.3	12.3	38.5	34.5
7	365	380	9,300	8,300	12.5	11.9	36	35
8	310	390	16,300	5,400	10.5	10.7	31	30.5
9	380	410	7,300	4,100	12.9	12.3	38	38
10	415	465	7,400	3,700	14.0	11.9	43	39
11	438		13,900		11.8			

Table 10 Laboratory findings before and after administration of CTT

Case No.	GOT (U)		GPT (U)		Al-p (KK)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	30	21	38	15	8.8	3.1	14.2	15.7	0.4	0.6
2	18	10	15	7	6.6	3.2	13.9	23.7	0.6	0.2
3	13	12	12	13	5.8	4.6	8.1	20.2	0.4	0.2
4	12	11	11	13	6.8	5.3	15.3	10.2	0.3	0.5
5	12	13	9	10	6.4	5.4	21.3	18.9	0.5	0.5
6	30	16	26	17	4.5	7.2	5.0	5.6	0.7	0.2
7	17	11	15	14	5.4	5.3	12.8	9.0	1.4	0.3
8	12	10	8	6	5.4	4.5	8.0	5.5	0.3	0.4
9	10	12	7	9	5.1	4.5	14.7	12.7	0.5	0.4
10	20	13	15	9	6.8	7.1	17.2	12.9	0.3	1.1
11	9		11		8.6					

考 案

本剤は、従来の Cephamicin 系抗生物質に比しグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、特に indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有すること、および血中濃度の持続時間が長く、ヒト静注時の血中半減期が約3時間で、 β -Lactam 系薬剤の中で最も持続的であることを特徴として登場して来たもので、これらの特徴を発揮して各科領域の感染症に対し、有用な抗生剤となることが期待される。

これらの点に関し、昭和55年12月の第28回日本化学療

法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムにおいて基礎的、臨床的研究の結果が報告され、その有用性が評価された¹⁾。

我々はこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域において検討し、ここに結果を得た。

産婦人科領域の感染症起因菌は近年ますますグラム陰性桿菌と嫌気性菌の占める割合が増加しているとの報告が多く^{2,3)}、我々も同様のことを経験し報告している⁴⁻⁶⁾。本剤は抗菌力の特徴からみて、わが領域における効果は相当期待できるものと思われる。この点については、シンポジウムでの報告では、臨床分離のグラム陰性桿菌、嫌気性菌に対し、他の Cephamicin 系抗生物質よりも抗菌

力が優れていることが明らかにされている。また、臨床成績でも起炎菌別臨床効果、細菌学的効果、いずれもそれと一致してよい成績が認められている。

本剤の吸収・排泄、体内動態については、血中持続の長いことが特徴とされているが、シンポジウムにおける報告では、静注後速やかにピークレベルに達し、血清中濃度の半減期は静注の場合、いずれの量でも3時間前後で、他剤より明らかに長く、またピーク値も高い。尿中排泄は12時間内に70～80%で、他剤より時間を要するが、大部分が尿中に排泄され、蓄積性はないとされている。さらに、胆汁中や前立腺、扁桃組織など組織中への移行が良いことが報告されている。子宮、卵管、卵巣など骨盤内の婦人性器組織への移行について、我々の測定した成績では、組織内濃度は高く、移行性の良いことを示しており、血清中濃度とよく相関した濃度推移を示し、血清中濃度の30～45%前後の濃度が認められている。この濃度は、抗菌力の成績にみられる臨床分離細菌のMICを上廻っており、婦人科領域の標的臓器における局所濃度がこの程度に得られることは本剤の有用性を示す一つの根拠ともいえよう。

本剤の経胎盤性胎児移行、すなわち臍帯血清、羊水中濃度について測定した成績では、移行状態は良好で、臍帯血清では3時間前後に最高31.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られた。また、羊水中にはややおくれで12時間45分で最高値13.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られた。この濃度は胎児子宮内感染の治療または予防に十分な濃度である。ただし、最高値に達する時間が他のセフェム系抗生剤より時間を要する傾向があり、これは本剤の半減期が長く血中持続の長い特徴と一致しているものと思われる。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回1g、1日1～3回静脈内投与方法で11例中9例、81.8%に効果を認めた。これはシンポジウムにおいて集計された成績と同傾向、同程度ということができ、抗菌力をはじめとする基礎的データと一致するといえる。

副作用については、一般に少ないとの報告が多く、産婦人科領域では3.7%と報じられたが、我々の経験では2

例に軽度の胸部不快感と1例に発疹の訴えがあった。

本剤は、静注、筋注いずれの経路でも投与されるが、他のセフェム系と同様の注意が必要であることはいうまでもない。

む す び

新しいCephamycin系抗生物質CTTについて産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

吸収および性器組織内移行は良好で、1回1gの静注で最高181 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血清中濃度ピーク値を30分後に得た。骨盤内性器組織内濃度も高濃度が得られ、血清中濃度の8～47%の移行が認められ、その消長は血清中濃度と同じ傾向で一般に長かった。臍帯血清、羊水中への移行も良好で、その持続も血清中濃度と同じパターンで長かった。母乳中移行は一般に低かった。

産婦人科的感染症に対し、1回1g、1日1～3回投与で、11例中9例81.8%に有効であり、副作用は少なかった。

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) 古谷 博、松田静治：産婦人科感染症の診断：産婦人科感染症のすべて。産婦人科シリーズ、24、南江堂、1979
- 3) 出口浩一：腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性。Jpn. J. Antibiot. 31：183～190、1978
- 4) 張 南薫、西本関男、日高稔孝、大野秀夫、中山徹也、福永完吾、国井勝昭：産婦人科領域におけるCefoperazone(T-1551)に関する臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6)：789～798、1980
- 5) 張 南薫、福永完吾、国井勝昭：産婦人科領域におけるCeftizoximeに関する研究。Chemotherapy 28(S-5)：821～830、1980
- 6) 張 南薫、福永完吾、国井勝昭：産婦人科領域における6059-Sに関する研究。Chemotherapy 28(S-7)：892～901、1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimada General Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

Cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, was studied clinically and fundamentally to delineate its pharmacodynamics in the field of obstetrics and gynecology.

Antibiotic levels in serum and intrapelvic genital organ tissues were determined in 16 cases following i.v. injection of 1 g and 29 cases following drip infusion of 1 g. Serum assays revealed mean antibiotic concentrations of 181, 135.8, 93.4, 57, 42.5 and 27.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30, 45, 60, 150, 250 and 315 minutes after i.v. injection respectively, and tissue concentrations ranged from 13.5 to 45.0 $\mu\text{g/g}$ and these tissue concentrations corresponded to about 7.5 ~ 46.7% of the serum level. After drip infusion, the serum levels were 141.6, 62.6, 37 and 30 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 3 and 4 hours after administration and levels in intrapelvic genital organs were 7.8 ~ 29.9 $\mu\text{g/g}$. Various intrapelvic organs showed essentially the same pattern of serial changes in tissue concentration as in the serum.

The transplacental diffusions into umbilical cord serum and amniotic fluid of cefotetan were investigated after an i.v. injection of 1 g. The concentrations in umbilical cord serum were 15, 31.4 and 3.5 $\mu\text{g/ml}$ at 51, 225 minutes and 16 hours after injection. The antibiotic levels in amniotic fluid ranged from 1.18 to 13.6 $\mu\text{g/ml}$ at 51 minutes to 12 hours 45 minutes after injection and 6.2 $\mu\text{g/ml}$ at 16 hours.

The transferences into mother's milk were generally low, the levels in milk ranged from 0.22 to 0.34 $\mu\text{g/ml}$ in 1 to 6 hours after i.v. injection of 1 g.

The patients with gynecologic infections (Endomyometritis and adnexitis 1, Adnexitis 3, Parametritis 1, Intrapelvic cellulitis 2, Puerperal fever 1, Suppurative vulvitis 1, Mastitis 2) were treated with cefotetan 1 ~ 3 g/day intravenously and effective rate was 81.8% (9 cases). There was light chest discomfort in two cases and rash in one case as side effect, and there was no abnormal findings in the laboratory examinations.

The results indicate usefulness of cefotetan in the treatment of infections in obstetrics and gynecology.