

産婦人科領域における Cefotetan (YM09330) に関する基礎的、臨床的検討

本村龍太郎・寺元千香子・荘田恭仁・藤田 晃

千代田隆児・森 廣康・山辺 徹

長崎大学医学部産婦人科学教室

要 旨

産婦人科領域における Cefotetan (CTT, YM09330) に関する基礎的ならびに臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 妊婦における体液内濃度分布：妊婦に Cefotetan 1g 静注投与後45分～5時間45分の6例における体液内濃度分布は次のとおりであった。

1) 母体血清中濃度：投与後45分の症例で85.0 μ g/mlと最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、5時間45分後の症例で15.2 μ g/mlであった。

2) 臍帯血清中濃度：投与後3時間38分の症例で29.0 μ g/mlと最高値がみられ、その後ゆるやかに減少した。

3) 羊水中濃度：投与後3時間38分の症例で8.6 μ g/mlと最高値がみられ、その後緩慢に減少した。

2. 骨盤死腔浸出液中濃度：広汎性子宮癌根治術後3例に Cefotetan 2g 静注投与後4時間の測定平均値で14.5 μ g/mlと最高値がみられ、その後全く緩慢に減少した。骨盤死腔浸出液中への移行率は血清中濃度の約6～8%であった。

3. 性器組織内濃度：Cefotetan 2g 静注投与後25分～2時間40分の10例における性器組織内濃度の最高値は、付属器で67.5～71.3および子宮で85.5～95.0 μ g/gであった。

4. 臨床成績：臨床的有效率は内性器感染症では著効1例、有効2例、骨盤内感染症では有効1例および術創感染症有効1例で、全体としての有効率は100%（著効1例、有効4例）であった。

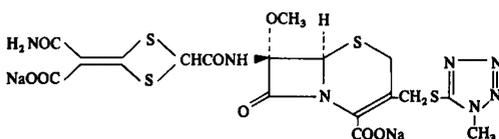
5. 細菌学的効果：5例のうち菌消失60%（3例）および菌減少40%（2例）であった。したがって、細菌学的有効率は100%（5例）であった。

6. 副作用：本剤にもとづくと思われる特記する変化は認められなかった。

はじめに

Cefotetan(CTT, YM09330)は山之内製薬中央研究所において開発された注射用のセファマイシン系新抗生物質で、その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

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



本剤の抗菌力は一部のグラム陰性桿菌に対して従来のセファマイシン系薬剤よりもすぐれており、また投与後の血中濃度がかきわめて持続的であることなどが、その特徴としてあげられる。

私どもは CTT に関する基礎的ならびに臨床的検討を試みたので、その成績を報告する。

基礎的検討

体液内および性器組織内濃度分布

1. 材料および測定方法

1) 経胎盤移行

陣痛発来中の妊婦に CTT1g を静注投与し、分娩時に

母体血、臍帯血および羊水の採取を行った。なお、投与対象の妊婦の妊娠経過はすべて正常であった。

2) 骨盤死腔浸出液中濃度

広汎性子宮癌根治術中に骨盤死腔へ polyethylene tube を経腔的に留置した。術後 CTT2g を静注投与後、経時的に血液(0.5, 1, 2, 4, 6時間)および骨盤死腔浸出液(1, 2, 4, 6, 9, 12時間)を採取した。

3) 性器組織内濃度

術前, CTT2g を静注投与し, 開腹後両側の子宮動脈結紮の時点で, 性器組織内濃度の測定時間とした。そのとき, 同時に肘静脈血および子宮動脈血を採取した。摘出した付属器(卵巣, 卵管)ならびに子宮(頸管, 内膜, 筋層, 外膜)組織ごとに分割切除し, polytron による磨砕後冷却遠沈し, その上清より濃度測定を行った。

投与法は CTT2g を 20ml の注射用蒸留水に溶解して, 約3分間で静脈内投与を行った。

濃度測定は, *E. coli* NIHJ を検定菌とする薄層カップ

法で山之内製薬中央研究所にて行った。標準曲線は, 血清用には concera, その他の体液および組織用には 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

2. 成績

1) 経胎盤移行 (Table 1)

CTT 投与後45分~5時間45分までの6例について分析した。

a) 母体血清中濃度

投与後45分の症例で 85.0 μ g/ml と最高値がみられ, その後ゆるやかに減少し, 5時間45分後の症例で 15.2 μ g/ml であった。

b) 臍帯血清中濃度

投与後45分の症例で 21.0 μ g/ml を示し, その後ゆるやかに増加し, 3時間38分後の症例で 29.0 μ g/ml と最高値がみられた。

c) 羊水中濃度

投与後45分の症例で 1.5 μ g/ml の濃度が測定された。

Table 1 Concentration of CTT in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after 1 g intravenous administration

Case	Time after injection	Maternal serum (μ g/ml)	Umbilical cord serum (μ g/ml)	Amniotic fluid (μ g/ml)
1 K.K.	45 min	85.0	21.0	1.5
2 S.H.	50 min	54.0	24.8	3.2
3 S.M.	1 hr 50 min	53.0	21.5	4.6
4 T.K.	2 hr 20 min	45.0	17.8	1.1
5 Y.N.	3 hr 38 min	38.0	29.0	8.6
6 M.K.	5 hr 45 min	15.2	13.8	5.9

Table 2 Concentration of CTT in serum and pelvic dead space exudate after 2 g intravenous administration

No.	Specimen	Concentration (μ g/ml)						
		0.5h	1h	2h	4h	6h	9h	12h
1	Serum	250	152	96	57	33.5		
	Exudate		5.3	8.1	15.2	14.1	11.5	8.8
2	Serum	236	150	93	55	30.0		
	Exudate			15.2	12.5	12.5	10.2	9.5
3	Serum	215	152	105	112	41.0		
	Exudate			16.6	16.0	15.2	10.2	8.8
Mean \pm SD	Serum	233.6 \pm 17.6	151.3 \pm 1.1	98.0 \pm 6.2	74.6 \pm 32.3	34.8 \pm 5.6		
	Exudate			13.3 \pm 4.5	14.5 \pm 1.8	13.9 \pm 1.3	10.6 \pm 0.7	9.0 \pm 0.4

3時間38分後の症例で8.6 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後緩慢な減少が推定され、5時間45分後の症例で5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 骨盤死腔浸出液中濃度 (Table 2)

a) 血清中濃度

投与後30分の測定平均値で233.6 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後ゆるやかに減少し、6時間後には34.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。

b) 骨盤死腔浸出液中濃度

投与後4時間の測定平均値で、14.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後全く緩慢に減少し、12時間後には9.0 $\mu\text{g/ml}$ となった。骨盤死腔浸出液中への移行率は最高値で対比すると、血清中濃度の約6.1~7.7%であった。

3) 性器組織内濃度 (Table 3)

CTT投与後25分~2時間40分までの10例について分析した。

a) 肘静脈血清および子宮動脈血清中濃度

肘静脈血清中濃度は投与後33分~45分の症例で240 $\mu\text{g/ml}$ 、また子宮動脈血清中濃度は投与後33分の症例で272 $\mu\text{g/ml}$ とそれぞれの最高値がみられ、その後ゆるやかに減少した。

b) 付属器組織内濃度

投与後1時間40分の症例で卵巣67.5および投与後33分の症例で卵管71.3 $\mu\text{g/g}$ と最高値がみられた。

c) 子宮組織内濃度

投与後25分の症例で外膜85.5、筋層76.0 $\mu\text{g/g}$ 、また投与後33分の症例で内膜72.2、頸管95.0 $\mu\text{g/g}$ と最高値がみられた。部位別の濃度分布は概して外膜および頸管に高くみられた。

臨床的検討

1. 対象と投与方法

対象症例は長崎大学産婦人科ならびに関連病院へ入院した内性器感染症3例(産褥性子宮内感染症2例,子宮頸管炎1例),骨盤内感染症1例(骨盤死腔炎1例)および術創感染症1例,計5例であった。

投与方法はCTT1gを500mlの輸液に溶解して、2~3時間で点滴静注投与を行った。投与回数は1日2回,投与期間は原則として5日間とした。

2. 効果判定基準

臨床的效果判定は次のような基準にもとづいて行った。

著効: 主要自・他覚症状が3日以内に著しく改善し、その後治癒したもの

有効: 主要自・他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒したもの

無効: 主要自・他覚症状が3日を経過しても改善されないもの

細菌学的効果判定は次のような表現を用いて菌量を判定し、消失、減少、菌交代、不変に分類した。

++: 細菌が培地全体から約1/2を占めるほど増殖したもの

+: 細菌が培地の約1/2~1/3を占めるほど増殖したもの

±: 細菌の集落を算定できるほど、ごく少数増殖したもの

3. 臨床成績 (Table 4)

1) 内性器感染症 (症例1~3)

症例1: M. N., 26才, 産褥性子宮内感染症

Table 3 Concentration of CTT in genital tissue after 2 g intravenous administration

Case	Time after injection	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Adnexa ($\mu\text{g/g}$)		Uterus ($\mu\text{g/g}$)			
		V. cubiti	A. uterina	Ovary	Oviduct	Cervix	Endometrium	Myometrium	Serosa
1 N.Y.	25 min	230	240	58.4	39.9		54.2	76.0	85.5
2 T.T.	33 min	240	272		71.3	95.0	72.2	67.5	80.8
3 T.N.	45 min	240	212		42.8	45.6	56.5	45.6	44.2
4 H.S.	1 hr 00 min	159	172			51.0	31.5	45.0	43.1
5 S.K.	1 hr 40 min	162	169	67.5	50.3	90.0	25.9	33.0	41.6
6 M.E.	2 hr 00 min	122	122	36.0	36.0	48.0	22.9	25.1	48.0
7 T.M.	2 hr 20 min			24.4	45.6		28.9	22.9	23.6
8 T.M.	2 hr 25 min			25.9	29.3		21.4	22.1	24.0
9 T.N.	2 hr 30 min	69.0	88.0	30.0	24.0		26.6	37.5	30.0
10 T.O.	2 hr 40 min	62.0	74.0	20.6	24.0		14.4	14.4	13.5

前期破水をおこして約18時間後、児を娩出した。その間、抗菌剤の投与は受けなかった。産褥3日目より発熱(37.8°C)、下腹痛および内診所見で子宮体部圧痛、汚血性悪露が認められたので、CTT2g/日、5日間投与した。投与3日目には臨床症状は改善し著効であった。

CTT投与前後における白血球数11,500→6,200、CRP 5+→1+となった。子宮腔内における細菌検索では *E. coli* (+)、*K. aerogenes* (+) が分離されたが、投与終了

後は陰性であった。

症例3 : M. O., 24才, 子宮頸管炎

子宮内感染症を併発していた胎盤ポリープのため、子宮腔上部切断術を行った。術後2週間経っても、発熱(37.0~37.4°C)および多量の膿様分泌物が持続した。その間、抗菌剤(CEX, GM)の投与を行っていた。CTT2g/日に切り替えて5日間投与したところ、投与3日目には臨床症状は改善の傾向を示し有効であった。

Table 4 Clinical results of CTT

Case	Age	Diagnosis	Bacteriology		Dose			Effect		Side effect
			Before	After	Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Bacteriological	Clinical	
1 M.N.	26	Puerperal intra-uterine infection	<i>E. coli</i> (+) <i>K. aerogenes</i> (+)	Negative	1 × 2	5	10	Eradicated	Excellent	None
2 S.O.	31	Puerperal intra-uterine infection	<i>E. coli</i> (+) <i>S. aureus</i> (+)	<i>E. coli</i> (±) <i>S. aureus</i> (±)	1 × 2	5	10	Decreased	Good	None
3 M.O.	24	Cervicitis	Anaerobic gram-positive coccus (++)	Negative	1 × 2	5	10	Eradicated	Good	None
4 T.O.	22	Pelvic cellulitis	<i>E. cloacae</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	<i>S. faecalis</i> (±)	1 × 2	5	10	Decreased	Good	None
5 Y.S.	56	Wound infection	<i>E. coli</i> (±)	Negative	1 × 2	10	20	Eradicated	Good	None

Table 5 Bacteriological effect of CTT

Infectious disease	Effect			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infection
Intrauterine infection	1	1		
Cervicitis	1			
Pelvic cellulitis		1		
Wound infection	1			
Total	3	2	0	0
	60%	40%		

Table 6 Clinical laboratory findings

Case		Hb (g/dl)	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1 M.N.	B	13.0	390	11,500	16	10	14	0.8
	A	13.8	412	6,200	18	11	12	0.8
2 S.O.	B	11.5	370	9,800	15	12	10	0.5
	A	12.3	385	5,500	9	10	11	0.6
3 M.O.	B	11.9	388	6,900	20	12	9	0.5
	A	12.8	420	4,600	17	12	8	0.6
4 T.O.	B	12.1	400	10,300	26	15	13	0.8
	A	11.0	375	5,900	18	8	10	0.6
5 Y.S.	B	12.5	440	7,300	12	10	11	0.8
	A	12.3	471	6,000	15	12	14	0.8

B: Before A: After

CTT 投与前後における白血球数6,900→4,600, CRP 2+→陰性となった。子宮頸管内における細菌検索では嫌気性グラム陽性球菌(++)が分離されたが、投与終了後は陰性であった。

2) 骨盤内感染症

症例4: T. O., 22才, 骨盤死腔炎

子宮頸癌 Ib 期に対する広汎性子宮全摘出術後 9 日目より弛張性発熱(37.5°C前後)および膣断端に汚血性分泌物の増量が認められた。CTT2g/日, 5 日間投与したところ, 投与 3 日目には臨床症状は改善の傾向を示し有効であった。

CTT 投与前後における白血球数10,300→5,900, CRP 4+→2+となった。骨盤死腔における細菌検索では *E. cloacae* (+), *S. faecalis* (+) が分離されたが、投与終了後は *S. faecalis* (±) となった。

3) 術創感染症(症例5)

症例5: Y. S., 56才, 術創感染症

子宮頸癌 II b 期に対する広汎性子宮全摘出術後, 骨盤内膿瘍を併発したので, 膿瘍摘出術およびドレーン造設術を行った。膿瘍の膿汁中より *E. coli* と *B. fragilis* が分離された。術後約 3 週間経っても, ドレーン造設術創が閉鎖せず, 少量の膿様浸出液が持続した。そこで CTT2g/日, 10 日間投与したが, 投与 3 日目には臨床症状(膿様浸出液)にやや改善の傾向がみられ, 投与開始より 2 週間後には術創もほとんど閉鎖し有効であった。

CTT 投与前後における白血球数7,300→6,000, CRP 2+→(±)となった。浸出液中における細菌検索では *E. coli* (±) が分離されたが, 投与終了後は陰性であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的有効率は内性器感染症では菌消失 2 例, 菌減少 1 例, 骨盤内感染症では菌減少 1 例および術創感染症では菌消失 1 例で, 全体としての有効率は 100% (菌消失 3 例, 菌減少 2 例) であった (Table 5)。

5. 副作用

CTT にもとづくと思われる自・他覚症状は認められなかった。また, CTT 投与前後に血液検査 (Hb, RBC, WBC) および血清生化学検査 (GOT, GPT, BUN, Creatinine) を行ったが, 特記するような変化は認められなかった (Table 6)。

考 察

CTT はインドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* のような一部のグラム陰性桿菌に対して, 従来の Cephamycin 系薬剤よりすぐれた抗菌力を示し, また各種細菌の産生する β -lactamase に対しても安

定性が高い¹⁾。特に注目されることは, 血中濃度がきわめて持続的であるため, 血中半減期は従来の β -Lactam 系薬剤のうちで最も長い¹⁾。

私どもは CTT の体液内ならびに組織内動態の特徴をみる目的で, 経胎盤移行, 骨盤死腔浸出液および性器組織内濃度について検討した。

私どもの経胎盤移行の成績は検討症例が少ないので, 概略しか推定できなかった。

CTT1g 静注投与後の経胎盤移行は, 臍帯血では投与後 3 時間 38 分の症例で 29.0 μ g/ml と最高値がみられた。羊水中濃度では投与後 3 時間 38 分の症例で 8.6 μ g/ml と最高値がみられ, その後も緩慢な減少パターンが推定された。他施設の報告²⁾では投与後 12 時間後も羊水中における高濃度の持続が示されており, このことは周産期感染症に対する有効性を示唆している。

骨盤死腔内における抗菌剤の動態を知ることは, 子宮摘出術の術後感染症(骨盤死腔炎, 骨盤腹膜炎, 膣断端感染症など)に対する予防・治療投与上重要である。このような観点のもとに, 私どもは Penicillin 系, Cephalosporin 系, Cephamycin 系, Aminoglycoside 系および Thiamphenicol glycinate の injection について検討³⁾してきたが, CTT は他剤に類をみないような安定した濃度と半減期の長さを示した。すなわち, CTT2g 静注投与後の骨盤死腔浸出液中の最高値は 14.5 μ g/ml で, 移行率は血清中濃度の約 6~8% であった。

性器組織内における抗菌剤の濃度分布を知ることは, 性器感染症に対する予防・治療投与上重要である。CTT2g 静注投与後の血清中濃度は, 子宮動脈血の方が肘静脈血よりやや優位であった。また, 性器組織内濃度の最高値は, 投与後 25 分~1 時間 40 分の症例で付属器 67.5~71.3 および子宮 85.5~95.0 μ g/g を示し, 比較的高濃度の分布が認められた。

このような CTT のすぐれた抗菌力ならびに体液内・性器組織内における特徴的な動態は, 産婦人科領域の感染症に対する高い有効性を示唆するものといえよう。

臨床成績では, 内性器感染症に対しては著効 1 例, 有効 2 例, 骨盤内感染症に対しては有効 1 例および術創感染症に対しては有効 1 例であった。これらを総合すると有効率 100% (著効 1 例, 有効 4 例) となった。

細菌学的効果は, 菌消失 3 例 (60%) および菌減少 2 例 (40%) で, 全体として有効率は 100% であった。

本剤にもとづくと思われる副作用は認められなかった。また, 臨床(血液, 血清生化学)検査所見にも特記するような変化は認められなかった。

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) 本村龍太郎, 山辺 徹: 子宮頸癌根治術後に合併する骨盤死腔炎に対する予防的抗生剤療法の評価(第1報)。Chemotherapy 26: 278~279, 1978
- 3) 本村龍太郎, 河野通久, 森 廣康, 山辺 徹: 産婦人科領域における Ceftriaxone に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-5): 888~899, 1980

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

RYUTARO MOTOMURA, CHIKAKO TERAMOTO, YASUHITO SOUDA,
AKIRA FUJITA, RYUJI CHIYODA, HIROYASU MORI,
and TOHRU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical investigations of cefotetan (CTT, YM09330) in the field of obstetrics and gynecology were carried out and the following results were obtained.

1. Body fluid levels of cefotetan in pregnant women:

Cefotetan was administered intravenously at a dose of 1 g to 6 cases of pregnant women and the drug was distributed in the body fluid from 45 minutes to 5 hours and 45 minutes after the administration as shown below:

1) Concentration in mother serum

The highest value of 85.0 $\mu\text{g/ml}$ was obtained 45 minutes after the administration, then the value decreased slowly to 15.2 $\mu\text{g/ml}$ after 5 hours and 45 minutes.

2) Concentration in umbilical cord serum

The highest value of 29.0 $\mu\text{g/ml}$ was found in the serum of umbilical cord after 3 hours and 38 minutes, thereafter the value gradually reduced.

3) Concentration in amniotic fluid

The highest level of 8.6 $\mu\text{g/ml}$ in the amniotic fluid was observed after 3 hours and 38 minutes and the level dropped by degrees.

2. Concentration in pelvic dead space exudate

The highest average level of 14.5 $\mu\text{g/ml}$ was noted in pelvic dead space exudate after 4 hours of intravenous administration of 2 g of CTT in 3 cases of total extirpation of diffused uterine cancer, then the level decreases very slowly. Transfer rate of the drug into pelvic dead space exudate was about 6~8% of that in the serum.

3. Concentration in genital organs

The highest values of cefotetan in genital organs from 25 minutes to 2 hours and 40 minutes in 10 cases of intravenous administration of 2 g were 67.5~71.3 $\mu\text{g/g}$ in adnexa and 85.5~95.0 $\mu\text{g/g}$ in uterus.

4. Clinical results

Clinical results were obtained as follows; excellent in 1 case (33.3%) and good in 2 cases (66.7%) out of 3 cases of internal genital organ infections; good in each 1 case of intrapelvic infection and post-operative infection. Total efficacy ratio of the drug was thus 100% (excellent in 1 case and good in 4 cases).

5. Bacteriological effects

Bacteria were eradicated in 3 cases (60%) and decreased in 2 cases (40%) among 5 cases. Thus the total bacteriological effect was 100% (5 cases).

6. Side effects

No side effects were observed caused by the drug.