

耳鼻咽喉科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的ならびに臨床的検討

三邊武右衛門・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科

稲福盛栄

関東通信病院微生物検査科

要 旨

新抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) は、本邦で開発された Cephamycin 系の注射用抗生物質である。本剤について、その抗菌試験、血中濃度、耳漏濃度、組織濃度など基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症の治療に応用した。

Cefotetan の病巣分離の *S. aureus* に対する MIC のピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ にあり、*Streptococcus* では $1.56\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ の間にみられ、またグラム陰性菌では *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli*, *H. influenzae* などに対する MIC は $0.2\sim 3.2\mu\text{g/ml}$ にみられた。

本剤 500mg 静注後の経時的採取血清 (10倍希釈) の *S. aureus* 209P および *E. coli* NIHJ に対する増殖阻止作用を biophotometer でみると、前者では 6 時間の血清では菌の増殖所見がみられたが、後者では 6 時間の血清まで、菌の増殖を完全に抑制した。

本剤の血清濃度は 500mg 静注例では、8 時間で $7\mu\text{g/ml}$ の活性値が保持され、1,000mg 静注投与例では 12 時間でもなお $6\mu\text{g/ml}$ の活性値が測定された。2,000mg 静注例の耳漏内濃度のピークは 2 時間にあつて $8.6\mu\text{g/ml}$ であった。また口蓋扁桃組織濃度は、静注 1 時間についてみるに、500mg 静注した小児例では扁桃濃度は $14.1\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $40.1\mu\text{g/ml}$) で、同様に 1,000mg 静注した成人例では扁桃濃度は $17.1\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $95.1\mu\text{g/ml}$) であった。このように血清濃度が高く、持続時間も長く、組織濃度の高いことは、本剤の特長と考えられる。

耳鼻咽喉感染症 19 例に、Cefotetan を 1 日量 $1\sim 4\text{g}$ を $3\sim 9$ 日間に点滴静注により投与して、著効 11 例、有効 6 例の成績を取め、有効率 89.4% の良好な成績が得られた。臨床的には特別な副作用症状はなく、臨床検査値にも異常所見は認められなかった。

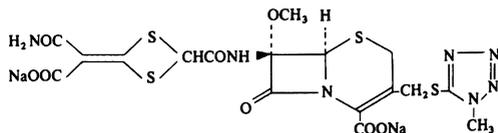
は し が き

Cefotetan (CTT, YM09330) は、山之内製薬研究所が開発した Cephamycin 系の抗生物質で、従来の同系の抗生物質に比し、indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有していると報告されている。動物における血中濃度、臓器内および炎症病巣内濃度は、従来の Cephamycin 系抗生物質よりも高く持続的であり、静注した時の血中濃度半減期が 3 時間で、 β -Lactam 系薬剤のうち最も持続的であり、ヒトの体内で代謝されず、抗菌力を保持したまま高濃度に尿中に排泄される性状を有するという¹⁾。

本剤は水に可溶の白～微帯黄白色の粉末で、室温において

安定で、その化学構造式は Fig. 1 に示すようである。

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



Molecular formula $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_4$ (M.W. 619.57)

筆者らは、本剤について基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症の治療に応用して、みるべき成績を取めたので報告する。

Fig. 2 Antibacterial activity of serum after administration of CTT (500 mg i.v.) against *S. aureus* 209P
F.N. 22 yr. M. CTT 500 mg (i.v.)

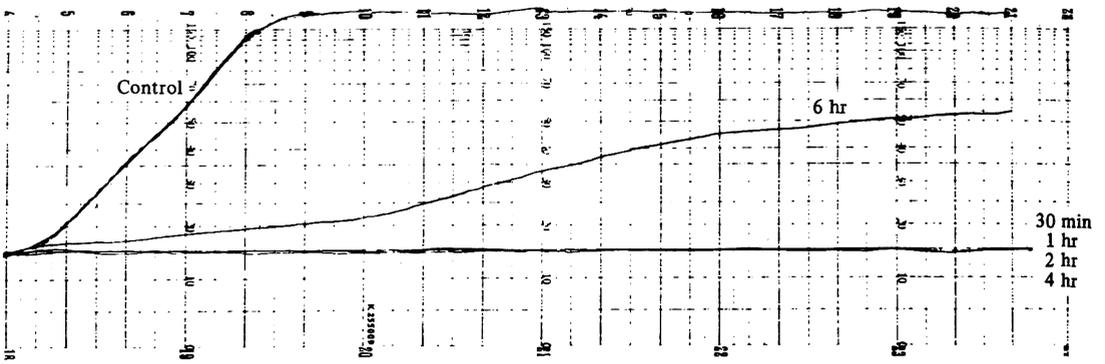


Fig. 3 Antibacterial activity of serum after administration of CTT (500 mg i.v.) against *E. coli* NIHJ
N.J. 15 yr. M. CTT 500 mg (i.v.)

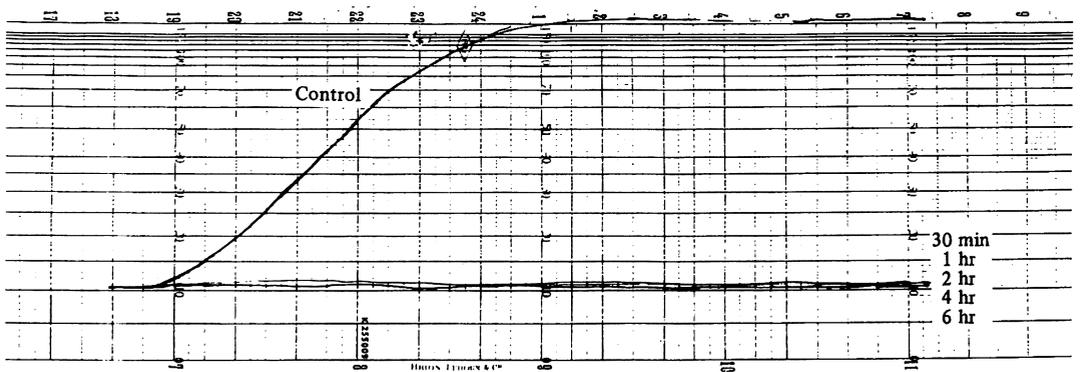


Table 2 Serum concentration of CTT in adults (500 mg, i.v.)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Serum (µg/ml)					
					1/2	1	2	4	6	8 hr
1. J.G.	40	M	60	500	60.2	38.6	27.9	15.5	9.8	7.2
2. J.N.	23	F	52	500	68.2	42.0	30.0	16.5	13.8	7.6
3. T.N.	25	M	58	500	62.0	36.0	28.0	14.5	8.4	6.2
Average					63.4	38.8	28.6	15.5	10.6	7.0

Table 3 Serum concentration of CTT in adults (1,000 mg, i.v.)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Serum (µg/ml)						
					1/2	1	2	4	6	8	12 hr
1. U.N.	29	M	60	1,000	113	93.5	67.3	41.7	24.5	20	8
2. S.M.	52	M	58	1,000	121	95.5	71.5	42.4	28.0	19	7
3. T.M.	22	F	56	1,000	124.0	96.4	65.5	42.0	22.5	14	3
Average					119.3	95.1	68.1	42.0	25.0	17.6	6

gであった。また成人3例において、1,000mg 静注後1時間の血中濃度と扁桃組織濃度の平均値は、それぞれ95.1 μ g/ml, 17.1 μ g/gであった (Table 5)。

臨床成績

耳鼻咽喉感染症についてCTTの静脈内投与による治療を行った。治療対象は昭和55年2月から昭和55年11月まで10ヵ月間に、関東通信病院耳鼻咽喉科の患者について行った。投与方法は成人においては1回0.5~2gを、1日1~2回点滴静注を行った。治療効果の判定は6日以内に治癒したものを著効、治癒に6日以上投与を要したものを有効、軽快したが治癒にいたらなかったものをやや有効、それ以外を無効とし4段階に分けて行った。

1. 化膿性中耳炎における治療成績

急性中耳炎2例、慢性中耳炎2例に使用して、著効1例、有効1例、無効2例の成績であった。無効例の2例は慢性症にて、1例の検出菌は*P. aeruginosa*で本剤に

Table 4 Otorrhea concentration of CTT (2,000 mg, i.v.)

T.N. 52 yrs. F. 72 kg Acute mastoiditis

	1/2	1	2	3	4	5 hr
Serum	155	120	92	-	61	45
Otorrhea	6.0	7.2	8.6	7.2	7.5	5.6

(μ g/ml)

Table 5 Concentration of CTT in serum and palatine tonsil (One hour after intravenous injection of CTT 500~1,000 mg)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Serum (μ g/ml)	Palatine tonsil (μ g/g)
1. U.N.	5	M	20	500	34.5	13.8
						15.4
2. N.J.	5	M	18	500	45.7	13.0
						14.2
Average					40.1	14.1
1. T.N.	29	M	60	1,000	93.5	16.8
2. A.M.	52	M	58	1,000	95.5	17.0
3. T.S.	20	F	56	1,000	96.4	17.5
Average					95.1	17.1

Table 6 Therapeutic results with CTT in infectious disease in otorhinolaryngological field

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity MIC (μ g/ml)	Daily dose (g)	Duration (day)	Total (g)	Side effect	Effect
1. Y.M.	24	F	Acute suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	6.25	0.5 \times 2	6	6	-	+++
2. O.I.	50	M	Acute suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	6.25	0.5 \times 2	8	8	-	++
3. H.G.	34	F	Chr. suppurative otitis media (I)	<i>P. aeruginosa</i>	100	1.0 \times 2	5	10	-	-
4. T.N.	52	F	Chr. suppurative otitis media (I) Acute mastoiditis	<i>S. aureus</i>	6.25	2.0 \times 2	3	12	-	-
5. I.I.	15	M	Acute frontal and maxillary sinusitis	<i>S. aureus</i>	3.12	2.0 1.0	4 3	11	-	++
6. A.D.	32	M	Phlegmon of l. auricle	<i>S. aureus</i>		1.0 \times 2	5	10	-	+++
7. H.O.	16	F	Face carbuncle			1.0 \times 2	8	16	-	++
8. H.S.	50	M	Phlegmon of epiglottis	β - <i>Streptococcus</i>	1.56	0.5 \times 2	7	7	-	++

耐性を示し、他の1例は慢性性、急性増悪から急性乳様突起炎を併発した重症例で、*S. aureus*が検出され、本剤に対する感受性は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、大量の耳漏が流れ出て1回量2g、1日2回の点滴静注を行ったが、無効であった。本剤2g点滴静注後の耳漏濃度のピークは2時間後において $8.6\mu\text{g/ml}$ であった(Table 6)。次に症例を例示する。

症例：O. I., 50才，男，右急性化膿性中耳炎

現病歴：2月10日に風邪を引き激しい頭痛と耳痛を訴え、その後耳漏多量に流れ出て、耳鳴りやめまいを伴ない、2月10日受診し入院した。

現症：体温 38.2°C 、顔貌は元気がなく、右耳から多量の粘液膿性の耳漏が流れ出て、鼓膜には浮腫性の発赤が認められた。Cephalexin 1.5g、4日間投与したが無効であった。白血球数は $12,000/\text{mm}^3$ で耳漏分離菌の感性試験を行い、本剤による治療を行った。

治療経過：本剤0.5gを朝夕、2回点滴静注を行い、6日目から耳漏は減少し、8日間、8gの投与によって耳漏はとまり治癒し、治療効果は有効と判定した。耳漏からは*S. aureus*が検出され、本剤に対する感受性は $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。

特に副作用症状はみられず、治療前の白血球数は $12,000/\text{mm}^3$ 、GOT 12 I. U., BUN 9mg/dlであったのが、治療後には白血球数は $8,000/\text{mm}^3$ 、GOT 5 I. U., BUN 9mg/dlで、血液、肝、腎などに異常所見はみられなかった(Fig. 4)。

2. 扁桃感染症における治療成績

腺窩性扁桃炎7例、扁桃周囲炎1例、扁桃周囲膿瘍の3例の11例の扁桃感染症に本剤を使用して、著効9例、有効2例の成績を取めた。全例に副作用は認められなかった(Table 7)。次に症例を例示する。

症例：W. H., 32才，男，扁桃周囲膿瘍

現病歴：約1週間前から咽頭痛がおこり、嚥下痛も強くなり、これら症状増悪して唾液も嚥下できなくなり4月28日受診して入院した。

現症：体温 38.8°C 、顔貌苦悶状であった。右口蓋扁桃は発赤膨脹して左右非対称であった。白血球数 $10,800/\text{mm}^3$ 、血沈1時間68mm、GOT 19 I. U., BUN 29.8mg/dlで扁桃分離菌の感性試験を行い、本剤投与による治療を行った(Fig. 5)。

治療経過：扁桃からは*H. influenzae*と α -*Streptococcus*が検出され、これらの菌に対する本剤のMICはそれぞれ1.56, $3.12\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤1日量1g、2回に分けて投与し、4日間、総量4gの投与によって著効を取め、切開することなく治癒した。特に副作用はみられなかった。治療後の白血球数は $9,000/\text{mm}^3$ 、GOT 21 I. U., BUN 31mg/dl、血沈1時間25mmであった。

3. 副鼻腔炎、その他の感染症における治療成績

急性前頭洞炎、上顎洞炎の1例、耳介軟骨膜炎、面疔、喉頭蓋蜂窩織炎の計4例に使用して著効1例、有効3例の成績を取めた。これら症例において、特に副作用はみ

Fig. 4 O.I. 50 yrs. M. Acute suppurative otitis media (r)

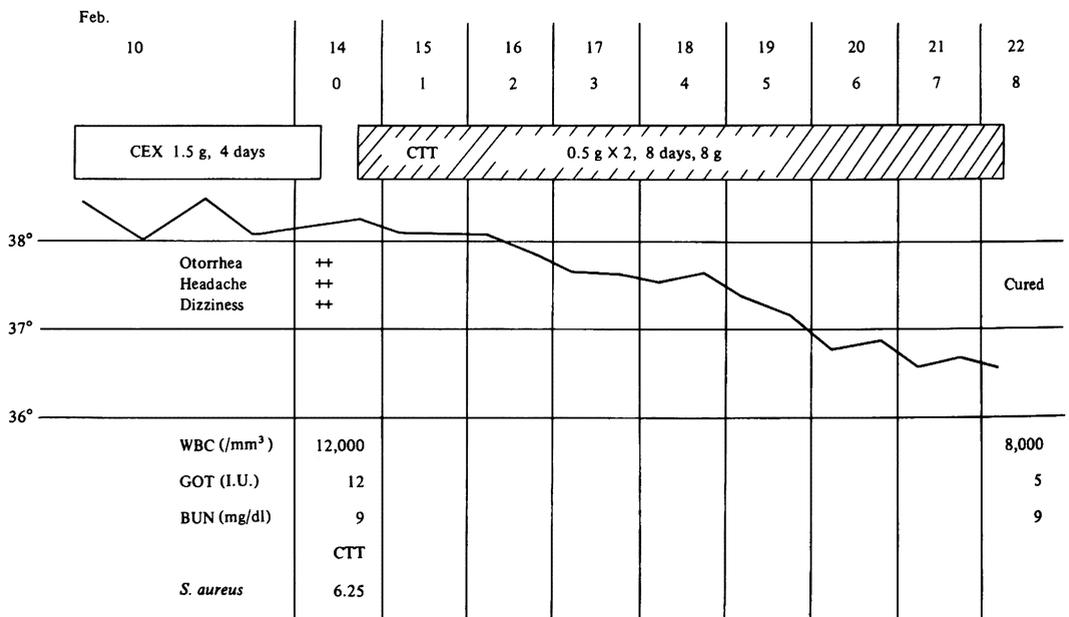
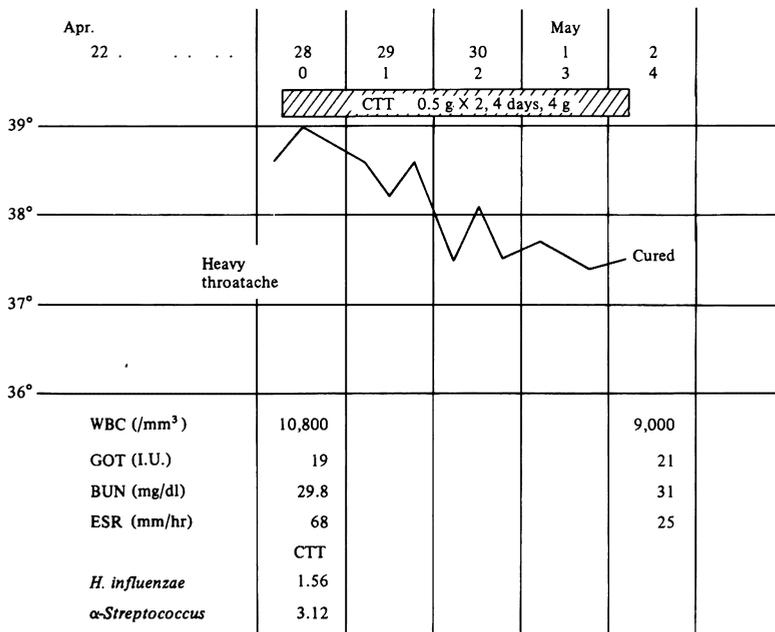


Table 7 Therapeutic results with CTT in acute tonsillitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity MIC(μ g/ml)	Daily dose (g)	Duration (day)	Total (g)	Side effect	Effect
1. S.R.	28	M	Lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	6.25	0.5 × 2	5	5	—	+++
2. K.D.	49	M	Lacunar tonsillitis	β - <i>Streptococcus</i> α - <i>Streptococcus</i>	1.56 3.12	0.5 × 2	3	3	—	+++
3. I.G.	33	M	Lacunar tonsillitis	<i>S. viridans</i>	1.56	1.0 × 2	3	6	—	+++
4. I.H.	39	M	Lacunar tonsillitis	<i>S. viridans</i> <i>S. lactis</i>	1.56 3.12	1.0 × 2	5	10	—	+++
5. I.Z.	24	F	Lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	3.12	1.0 × 2	4	8	—	+++
6. K.T.	34	M	Lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	3.12	1.0 × 2	3	6	—	+++
7. N.D.	51	F	Lacunar tonsillitis	α - <i>Streptococcus</i>	3.12	1.0	3	3	—	+++
8. H.S.	44	M	Acute peritonsillitis	β - <i>Streptococcus</i>	1.56	1.0 × 2	6	12	—	++
9. W.H.	32	M	Peritonsillar abscess	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>	1.56 3.12	0.5 × 2	4	4	—	+++
10. S.T.	42	F	Peritonsillar abscess	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>	1.56 3.12	0.5 × 2 1.0 × 2	2 7	16	—	++
11. S.S.	20	M	Peritonsillar abscess	<i>S. aureus</i>	6.25	0.5 × 2	4	4	—	+++

Fig. 5 W.H. 32 yrs. M. Peritonsillar abscess



られなかった (Table 6)。次に症例を例示する。

症例：I. I., 15才, 男, 右急性前頭洞炎, 上顎洞炎

現病歴：4日前から右前頭部に激しい痛みを発生し, 鼻漏が多いため6月2日に受診した。

現症：体温38°C, 顔貌苦悶状で, 右前頭部と眼窩上内側

部に圧痛著明であった。鼻腔所見右側は, 甲介粘膜は発赤腫脹して, 中鼻道, 中甲介前端部に粘液膿性の膿線がみられ, レ線写真では右上顎洞ならびに前頭洞に瀰漫性の陰影がみられた。白血球数は11,000/mm³, 血沈1時間値28mm, CRP+, GOT 15 I. U., BUN 9.0mg/dl であ

Fig. 6 I.I. 15 yrs. M. Acute frontal and maxillary sinusitis

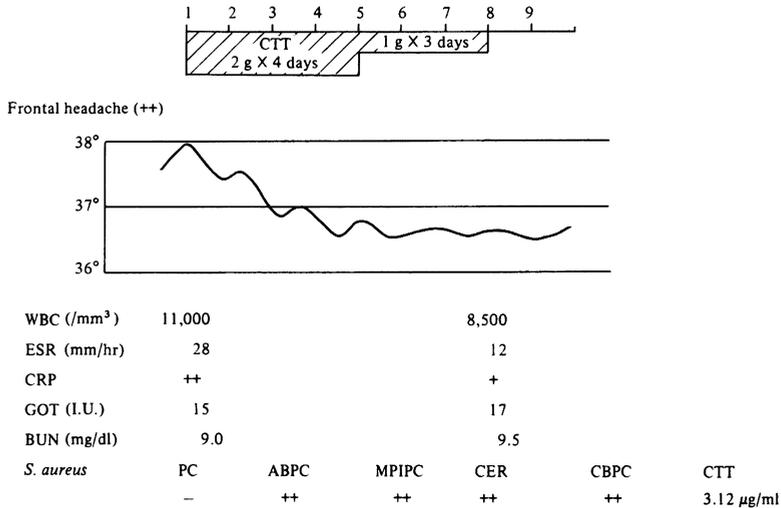


Table 8 Therapeutic results with CTT in otorhinolaryngological field

Diagnosis	No. of case	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute suppurative otitis media	2	1	1	0	0
Acute exacerbation of suppurative otitis media	2	0	0	0	2
Acute frontal and maxillary sinusitis	1	0	1	0	0
Lacunar angina	7	7	0	0	0
Peritonsillitis	1	0	1	0	0
Peritonsillar abscess	3	2	1	0	0
Phlegmon of auricle	1	1	0	0	0
Phlegmon of epiglottis	1	0	1	0	0
Face carbuncle	1	0	1	0	0
Total	19	11	6	0	2

た。鼻漏から感性試験を行い、本剤による治療を行った (Fig. 6)。

治療経過：重症例と考え、本剤1日2g、2回に分け4日間投与、その後症状改善してきたので1日1gを3日間使用し、総量11gの点滴静注によって、右副鼻腔の陰影も消退し、自覚的にも他覚的にも症状消退して治癒したので有効と判定した。特に副作用症状は認められなかった。鼻漏からは *S. aureus* が検出され、その感性は PC-, ABPC+, MPIPC+, CER+, CBPC+, CTT 3.12 µg/ml であった。治療後の白血球数は 8,500/mm³ となり、血沈1時間値12mm, CRP+, GOT 17 I. U., BUN 9.5mg/dl であった。

4. 副作用

耳鼻咽喉領域感染症19例に対し、本剤1~4gを3~9日間にわたり点滴静注療法を行い治療効果を検討したが、副作用症状はなく、血液、肝、腎などに異常所見はみられなかった。

考 按

CTTはCephamycin系抗生物質で、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌(*Pseudomonas*を除く)に対し広範囲な抗菌スペクトルを有する抗生物質である。

今回筆者らが病巣から分離した *S. aureus* に対する本剤のMICのピークは6.25µg/mlにあり、*Streptococcus*

Table 9 Relation between MIC of clinical isolates and clinical effect of CTT

Clinical effect	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Excellent (+++)			Δ × Δ Δ	\circ Δ \circ Δ \circ Δ Δ	\circ \circ \circ				
Good (++)			Δ × Δ	\circ Δ	\circ				
Fair (+)									
Poor (-)					\circ				

\circ *S. aureus*, Δ *Streptococcus*, × *H. influenzae*, ● *Pseudomonas*

Table 10 Efficacy of CTT by species bacterial isolates

Organism isolates	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>S. aureus</i>	6	2		1	9
β - <i>Streptococcus</i>		2			2
α - <i>Streptococcus</i>	1				1
<i>S. viridans</i>	1				1
α - <i>Streptococcus</i> β - <i>Streptococcus</i>	1				1
<i>S. viridans</i> <i>S. lactis</i>	1				1
<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>	1	1			2
<i>Pseudomonas</i>				1	1
Total	11	5		2	18

では1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の間にみられた。またグラム陰性菌では *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli*, *H. influenzae* などに対する本剤のMICは0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

本剤500mg 静注後の血清(10倍希釈)の *S. aureus* 209 P および *E. coli* NIHJ に対する増殖阻止作用を bio-photometer でみると、前者では6時間の血清ではカーブが立上り、菌の増殖所見がみられ、後者では6時間後の血清まで菌の増殖を完全に抑制する所見がみられた。

本剤500mg 静注後の血中濃度は30分で63.4 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後にもなお7 $\mu\text{g/ml}$ の有効濃度が保持され、同時に

1,000mg 投与後の血中濃度は30分で119.3 $\mu\text{g/ml}$, 8時間で17.6 $\mu\text{g/ml}$ 12時間でもなお6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が保持された。このように血中濃度が高く、長時間持続することは、本剤の特徴といえることができる。また本剤2,000mg 静注例の耳漏濃度のピークは2時間にあつて8.6 $\mu\text{g/ml}$ で、その時の血中濃度は92 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

また口蓋扁桃組織濃度は、静注1時間に摘出した扁桃についてみるに、500mg 静注した小児例では14.1 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値が得られ、その時の血中濃度は40.1 $\mu\text{g/ml}$ であつた。同様に1,000mg 静注した成人例の扁桃内濃度は、17.1 $\mu\text{g/g}$ で、その時の血中濃度は95.1 $\mu\text{g/ml}$ で、

組織内濃度の高いことも本剤の特徴と考えられる。

耳鼻咽喉感染症19例に、本剤を1日1～4gを3～9日間にわたり点滴静注療法を行い、臨床効果を検討し、著効11例、有効6例、計89.4%の好成績を取ることができた(Table 8)。本剤の分離菌別治療効果はTable 9に示すように *S. aureus*, *S. pyogenes* を初めとするグラム陽性菌に有効であり、また *H. influenzae* に効果的であった。

また本剤の治療効果と病巣分離菌のMIC値には、ほぼ相関関係が認められた(Table 10)。

CTTの副作用については、筆者らの症例では、副作用

症状は全く認められなかったが、全国集計では2.7%に発疹、発熱、下痢などの副作用の発生が報告されており、本剤の使用にあたってはアレルギー症状や消化器症状の発現には注意して使用する必要がある。

本稿の要旨は第28回日本化学療法学会西日本支部総会(1980, 12月)において報告した。

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY OF CEFOTETAN (YM09330) IN OTORHINOLARYNGOLOGY

BUEMON SAMBE, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

MORIE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Fundamental and clinical studies of cefotetan (CTT, YM09330) in otorhinolaryngological field were carried out.

The peak of MIC against *S. aureus* was 6.25 $\mu\text{g/ml}$. The MICs against *Streptococcus* and gram-negative bacteria (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. coli* and *H. influenzae*) ranged 1.56 to 3.12 $\mu\text{g/ml}$ and 0.2 to 3.12 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

Observing by biophotometer, the growth of *S. aureus* 209P was not inhibited, but that of *E. coli* NIHJ was completely inhibited by the serum (diluted 10 fold) of 6 hours after intravenous injection of 500 mg.

When the drug was injected intravenously at 500 mg, its serum level after 8 hours was 7 $\mu\text{g/ml}$, and at 1,000 mg, its serum level of 6 $\mu\text{g/ml}$ was present even 12 hours after dosing. At 2,000 mg injected intravenously, its peak concentration in otorrhea was obtained after 2 hours and it was 8.6 $\mu\text{g/ml}$. Concentrations in palatine tonsil were measured one hour after intravenous administration. The tonsil tissue concentration was 14.1 $\mu\text{g/g}$ in pediatric patients receiving 500 mg intravenously (serum level : 40.1 $\mu\text{g/ml}$), and 17.1 $\mu\text{g/g}$ in adults receiving 1,000 mg intravenously (serum level : 95.1 $\mu\text{g/ml}$).

Nineteen patients with otorhinolaryngological infections were received cefotetan at 1 to 4 g daily for 3 to 9 days. Excellent results were found in 11 cases, and good in 6 cases. Thus the effective rate was as high as 89.4%.

No significant side effects were found, nor were any abnormalities seen in laboratory findings.