

耳鼻咽喉科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的・臨床的研究

和田 健二・馬場 駿吉・波多野 努・村井 兼孝・木下 治二

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

伊藤 博隆

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

昭和病院耳鼻咽喉科

本堂 潤

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330) の抗菌力, 組織移行, 臨床治験成績を報告する。

1) 抗菌力

標準菌株15株と耳鼻咽喉科感染症病巣分離菌株である *S. aureus* 23株, *S. epidermidis* 4株, *E. coli* 3株, *Klebsiella species* 3株, *P. mirabilis* 15株, *P. vulgaris* 1株につき Cefotetan の MIC を測定し, 同時に測定した Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ) と比較した。方法は希釈法で 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml の接種菌量にて測定した。以下 10^6 cells/ml の場合について述べる。*S. aureus* FDA 209P の MIC 値は $6.25\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ JC-2 の MIC は $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. aureus* 23株では MIC のピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ にみられ, *E. coli* 3株では $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下ですべて発育阻止された。*Klebsiella species* 3株では2株が $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, 他の1株が $25\mu\text{g/ml}$ であった。*P. mirabilis* 15株ではすべて $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止された。*P. vulgaris* 1株の MIC は $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2) ヒト血清および扁桃移行濃度

口蓋扁桃摘出術患者4例につき1回0.5g ないし1g 静注後の濃度を micro-pore 法で測定した。培地に感受性ディスク用培地を, standard sample および血清, 扁桃の希釈に pH7.0, 0.1 M phosphate buffer を用いた。血清では $64\mu\text{g/ml}$ (10mg/kg 投与後15分) ~ $141\mu\text{g/ml}$ (20mg/kg 投与後30分) が検出され, 扁桃では $12\mu\text{g/g}$ (10mg/kg 投与後15分) ~ $24\mu\text{g/g}$ (20mg/kg 投与後30分) が検出された。

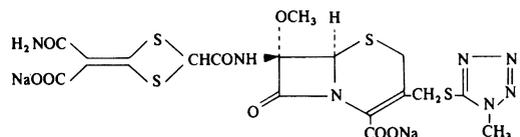
3) 臨床治験成績

耳鼻咽喉科感染症34例に対し1日量主に $1\text{g} \times 1$ 回ないし $1\text{g} \times 2$ 回を静注あるいは点滴で, 1~8日間投与し, 臨床効果ならびに副作用の検討を行った。症例のうちわけは急性陰窩性扁桃炎13例, 扁桃周囲膿瘍7例, 慢性中耳炎急性増悪4例, その他10例であった。著効, 有効を併せた有効率は, $1\text{g} \times 1$ 回群が67%, $1\text{g} \times 2$ 回群が83%, 全体で75%であった。副作用は下痢が2例, 注射時の不快感が2例, GOT, GPT の上昇が1例, 鼻出血が1例, 白血球数の減少が1例みられた。

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セファマイシン系抗生物質で, Fig. 1 に示す構造式を有す。セファマイシン系抗生物質¹⁾では, Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) に続くものであり, これ

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



らの構造式の違いは Fig. 2 に示すごとくである。

開発の段階で明らかにされた抗菌力などに関する資料では、 β -lactamase に対しきわめて安定で、グラム陰性桿菌に対しては *Pseudomonas* 以外にはきわめて優れた抗菌力を有し、特にインドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等には CFX, CMZ より強いとされている。また体内動態では、血中半減期がきわめて長い特徴を有している。

幸いにも山之内製薬㈱から本薬剤の提供を受けて臨床治験の機会に恵まれ、耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床治験で若干の成績を得たので報告する。

抗 菌 力

標準菌株15株と耳鼻咽喉科感染症病原分離菌株のうち、*S. aureus* 23株、*S. epidermidis* 4株、*E. coli* 3株、*Klebsiella species* 3株、*P. mirabilis* 15株、*P. vulgaris* 1株の MIC を測定し、同時に測定した CMZ, Cefazolin (CEZ) と比較した。方法は日本化学療法学会標準法に準じ、希釈法にて、Heart infusion 寒天培地平板上に 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml の菌を stamp 式菌接種器を使用して接種し、18時間培養のち肉眼的に発育阻止濃度を測定した。

標準菌株の MIC は Table 1 に示されたごとくで、*S. aureus* FDA 209P では 10^8 /ml で $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /ml で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* NIHJ JC-2, *P. vulgaris* MB 838, *K. pneumoniae* ATCC 29665 では、すべて 10^8 /ml、 10^6 /ml とも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

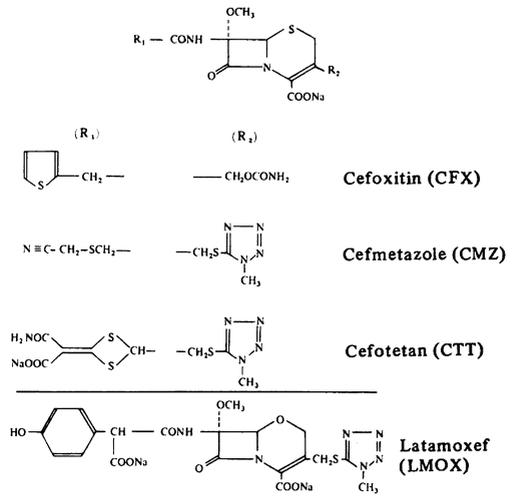
病原分離菌株では、*S. aureus* 23株の MIC は Fig. 3-1, 3-2 に示されたごとくで、CTT のピークは 10^8 /ml、 10^6 /ml とも $6.25\mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ, CMZ より劣った。

S. epidermidis 4株の MIC は Table 2 のごとくで、CTT のピークは 10^8 /ml で $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5\mu\text{g/ml}$ に、 10^6 /ml では $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下と $6.25\mu\text{g/ml}$ に分かれ、CEZ, CMZ より劣る成績であった。*E. coli* 3株の MIC は Table 3 のごとくで、3株とも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止し、CEZ, CMZ より優れていた。*Klebsiella species* 3株の成績は Table 4 のごとくで、CTT の MIC は2株感受性で1株耐性を示し、耐性株では 10^8 /ml で $100\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /ml で $25\mu\text{g/ml}$ であったが、CEZ, CMZ より優れた効菌力を示した。*P. mirabilis* 15株の MIC は Table 5 のごとくで、CTT はすべて 10^8 /ml、 10^6 /ml とも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止し、CEZ, CMZ よりかなり強い抗菌力を示した。*P. vulgaris* 1株の MIC は Table 6 のごとくで CTT の値は 10^8 /ml、 10^6 /ml とも $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

血清および扁桃移行濃度

8才から28才までの扁桃摘出術患者4例を対象とし、

Fig. 2 Chemical structure of cephamycins



扁桃摘出前15分から40分に0.5gから1g(体重あたり10mgから20mg) one shot 静注し、摘出と同時に採血を併せ行い、扁桃は-20℃に凍結したのちメスにてスライスし、bufferで3倍希釈して強力超音波発生装置(久保田 Insonator Model 200M)にて200W、2~2.3Aで20分間 homogenize し、10,000回転10分間の冷却遠沈をしたのち、上澄を分離し検体とした。血液は1,000回転5分間の遠沈で血清を分離し検体とした。各検体は-20℃で凍結保存し、測定の際に解凍して使用した。測定方法は *E. coli* NIHJ JC-2 を試験菌とした micro-pore 法²⁾を用いた。Standard sample の測定下限は $0.78\mu\text{g/ml}$ で、 $100\mu\text{g/ml}$ から $0.78\mu\text{g/ml}$ までの2倍希釈段階の8ポイントより算出された standard curve の方程式は $Y = 1.26732 + 2.00674X - 0.328161X^2$ ($r = 0.998324$) で表わされた。CTT の血清および扁桃移行濃度値は Table 7 に示されたごとくで、血清では $64\mu\text{g/ml}$ から $141\mu\text{g/ml}$ 、扁桃では $12\mu\text{g/g}$ から $24\mu\text{g/g}$ というかなり高い値が得られた。Table 7 の値をグラフにしたものが Fig. 4 で、このグラフより血清濃度では dose response が著明にみられ、扁桃移行ではそのピークが20分から30の間にあるのではないかとと思われる。当教室の本堂、波多野等が測定した CMZ, CEZ の血清および扁桃、上顎洞粘膜移行濃度値を Table 8, 9 に示す。これらの値からみると CEZ の場合は筋注であるので比較がむずかしいのではあるが、CTT の血清および扁桃移行は CMZ, CEZ に比べ勝るとも劣らないものであると考えられる。

臨床治験成績

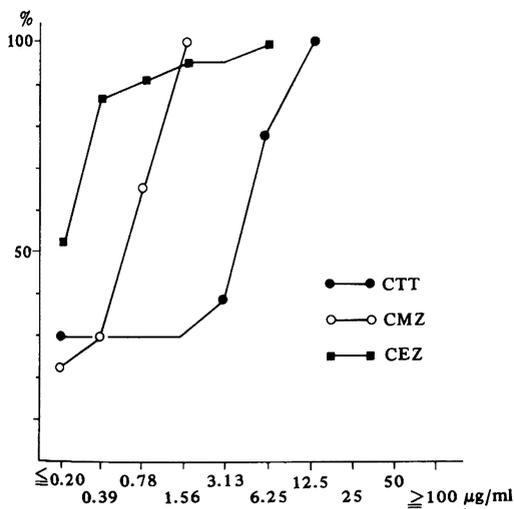
耳鼻咽喉科領域感染症のうち当教室ならびに関連病院

Table 1 Antibacterial spectrum

Bacteria	CTT		CMZ		CEZ	
	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>S. aureus</i> FDA 209P	12.5	6.25	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	12.5	0.78	0.39	0.39	≤0.2
<i>M. lysodeikticus</i>	6.25	3.13	0.78	0.78	≤0.2	≤0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.78	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>B. subtilis</i> PCI 219	1.56	0.78	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>B. subtilis</i> MB 32	1.56	1.56	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>B. cereus</i> var. <i>mycoideus</i> ATCC1178	12.5	12.5	50	50	100	50
<i>B. pumilus</i> IFD 3128	6.25	≤0.2	0.78	0.78	≤0.2	≤0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤0.2	≤0.2	0.78	0.78	6.25	1.56
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	≤0.2	≤0.2	0.78	0.78	6.25	3.13
<i>P. vulgaris</i> MB 838	≤0.2	≤0.2	0.78	0.78	3.13	3.13
<i>E. coli</i> 7437	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	1.56	0.78
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> ATCC29665	≤0.2	≤0.2	0.78	≤0.2	3.13	0.78

Fig. 3-1 Sensitivity distribution

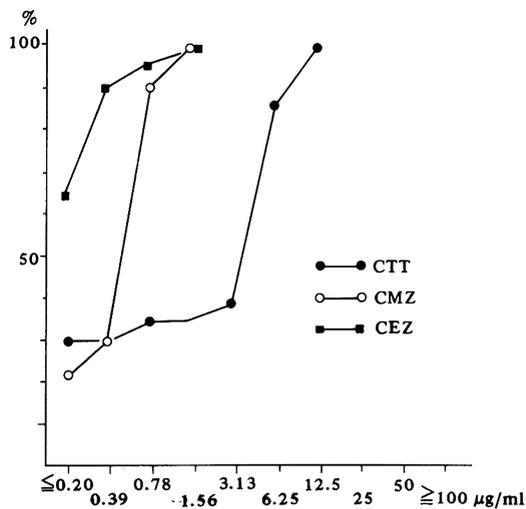
S. aureus: 23 strains, Inoculum: 10⁸ cells/ml



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	7				2	9	5				
CMZ	5	2	8	8							
CEZ	12	8	1	1		1					

Fig. 3-2 Sensitivity distribution

S. aureus: 23 strains, Inoculum: 10⁶ cells/ml



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	7		1		1	11	3				
CMZ	5	2	14	2							
CEZ	15	6	1	1							

Table 2 Sensitivity distribution

S. epidermidis : 4 strains, Inoculum: 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	2						2				
CMZ	2		2								
CEZ	3				1						

S. epidermidis : 4 strains, Inoculum: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	2					2					
CMZ	2		2								
CEZ	3		1								

Table 3 Sensitivity distribution

E. coli : 3 strains, Inoculum: 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	3										
CMZ			3								
CEZ					3						

E. coli : 3 strains, Inoculum: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	3										
CMZ		1	2								
CEZ				3							

Table 4 Sensitivity distribution

Klebsiella species : 3 strains, Inoculum 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	1	1								1	
CMZ			1		1						1
CEZ					1	1					1

Klebsiella species : 3 strains, Inoculum: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	2							1			
CMZ			1	1							1
CEZ				2					1		

Table 5 Sensitivity distribution

P. mirabilis : 15 strains, Inoculum: 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	15										
CMZ				14	1						
CEZ					2	13					

P. mirabilis : 15 strains, Inoculum: 10^6 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	15										
CMZ			13	2							
CEZ					11	4					

Table 6 Sensitivity distribution

P. vulgaris : 1 strain, Inoculum: 10^8 cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	1										
CMZ						1					
CEZ											1

P. vulgaris : 1 strain, Inoculum: 10^6 cells/ml

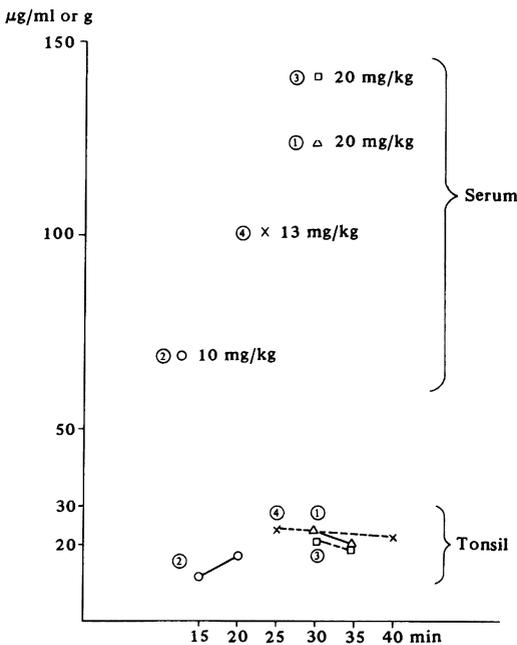
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	1										
CMZ				1							
CEZ							1				

Table 7 Concentration of CTT in serum and tonsil (i.v.)

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose (g)	Dose/Body weight (mg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Sampling time (min after)	Right tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Sampling time (min after)	Left tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Sampling time (min after)
1	SANO	F	8	25	0.5	20	124	30	24	30	20	35
2	OKADA	M	10	50	0.5	10	64	15	12	15	17	20
3	MIZUNO	M	15	51	1	20	141	30	21	30	19	35
4	SHIMIZU	M	28	76	1	13	99	25	24	25	22	40

にて実施した CTT の臨床治験成績を Table 10 に示す。対象は14才から75才までの34名で、うち男17名女17名となっている。症例は急性陰窩性扁桃炎13例、扁桃周囲膿瘍7例、慢性中耳炎急性増悪4例、急性中耳炎1例、先天性耳瘻孔化膿症1例、慢性副鼻腔炎急性増悪1例、急性上顎骨膜炎1例、急性咽頭側索炎1例、咽後膿瘍1例、口腔底蜂窩織炎1例、咽喉頭蜂窩織炎1例、急性喉頭蓋軟骨膜炎1例、慢性顎下腺炎急性増悪1例である。投与量別うちは Table 11 のごとくで1日投与量が0.5g×1回、0.5g×2回、1g×1回、1g×2回の4群から

Fig. 4 Concentration of CTT in serum and tonsil



なる。投与方法は one shot 静注もしくは点滴にて行われている。投与日数は短いもので1日、長いもので8日であった。結果は著効16例、有効8例、やや有効4例、無効4例、不明1例、皮内反応陽性1例で、著効、有効を併せた有効率は75%であった。なかでも急性陰窩性扁桃炎に著効例が多く、逆に慢性中耳炎急性増悪に無効例が目立った。

なお効果判定については主治医の判断に任せているが、おおむね下記の基準に従っている。

著効：薬剤投与後3日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後6日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後7日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは6日目までに症状は軽減しても所見の改善が十分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの、あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

Table 9 Concentration of CEZ in serum and tonsils (20mg/kg i.m.)

	1/2h	1h	2h	4h	6h
Serum (µg/ml)	34.8	31.1	13.1	6.0	2.5
	20.6	33.8	20.6	3.7	2.9
	14.6	26.4	12.9	5.3	2.7
Mean	23.3	30.4	15.5	5.0	2.7
±S.E.	±4.9	±1.8	±2.9	±0.6	±0.1
Tonsil (µg/g)	5.4	14.2	6.3	4.2	0.5
	1.8	12.3	4.8	3.0	0.5
	8.8	12.3	6.0	1.2	0.5
Mean	5.3	12.9	5.7	2.8	0.5
±S.E.	±1.7	±0.5	±0.4	±0.7	±0

Table 8 Concentration of CMZ in serum and tissues (i.v.)

Case	Age	Sex	Dose (mg)	Time after administration (min)	Tonsil (µg/g)	Maxillary sinus mucosa (µg/g)	Serum (µg/ml)
H.S.	8	F	500	30	18.0		54
C.A.	9	F	500	30	16.2		42
H.Y.	9	M	1,000	30	18.0		57
M.K.	18	M	1,000	30	27.6		68
H.I.	30	M	1,000	30	28.8		56
Y.I.	16	F	2,000			6.75	145
Y.J.	16	F	2,000	30		52.5	82
Y.U.	15	F	2,000	30		114	150
M.S.		M	1,000			31.5	32
T.T.		M	1,000			34.5	50
C.M.	41	F	1,000	30		(Papilloma) 21	36

Table 10-1 Clinical results of CTT

No.	Name Sex, Age	Disease	Isolated organisms (MIC at 10 ⁶ , 10 ⁷)	Dose, Route	Course	Effectiveness	Side effect
1	T. N. M 38	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>α-Streptococcus</i> 2) <i>Neisseria</i>	1 g × 2/day × 4 days I.V. 1 g × 1/day × 2 days I.V.	Fever (+) $\xrightarrow{8 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (+++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(+)}$ Tonsil : Redness (+++) $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Swelling (+++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Plug (+) $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(\pm)}$	Fair	(-)
2	H. A. F 27	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. haemolyticus</i> (1.56, 0.78) 2) <i>Neisseria</i>	0.5 g × 1/day × 4 days I.V.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(\pm)}$ Tonsil : Plug (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)
3	K. O. F 15	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. aureus</i> (6.25, 6.25) 2) <i>Neisseria</i>	0.5 g × 2/day × 5 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Plug (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Good	(-)
4	K. B. F 24	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. haemolyticus</i> (6.25, 6.25) 2) <i>Neisseria</i> 3) <i>α-Streptococcus</i>	1 g × 1/day × 4 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Plug (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Good	(-)
5	M. T. M 43	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. marcescens</i> (0.78, 0.78) 2) <i>Neisseria</i> 3) <i>α-Streptococcus</i>	1 g × 1/day × 3 days I.V.	Sore throat (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)
6	K. O. M 34	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>Neisseria</i> 3) <i>α-Streptococcus</i>	1 g × 1/day × 5 days I.V.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Plug (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)
7	H. O. F 27	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. haemolyticus</i> (1.56, 1.56) 2) <i>Neisseria</i> 3) <i>α-Streptococcus</i>	1 g × 1/day × 3 days I.V.	Fever (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Sore throat (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$ Tonsil : Plug (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)

Table 10-2 Clinical results of CTT

No.	Name Sex, Age	Disease	Isolated organisms (MIC at $10^5, 10^6$)	Dose, Route	Course	Effectiveness	Side effect
8	U. O. M 23	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>H. influenzae</i> 2) <i>Neisseria</i> 3) α - <i>Streptococcus</i>	1 g \times 1/day \times 1 day I.V.	Sore throat (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{2 \text{ days} (+)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{2 \text{ days} (+)}$	Excellent	(-)
9	L. I. F 17	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. aureus</i> (6.25, 6.25) 2) <i>Neisseria</i>	1 g \times 2/day \times 3 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{2 \text{ days} (-)}$ Sore throat (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ Tonsil : Redness (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$	Excellent	(-)
10	S. W. F 26	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>Neisseria</i>	1 g \times 2/day \times 4 days I.V.	Fever (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ Sore throat (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ Tonsil : Redness (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$	Excellent	(-)
11	K. N. M 35	Acute lacunar tonsillitis	No inspection	1 g \times 2/day \times 3 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}}$ $\xrightarrow{1 \text{ day} (-)}$	Excellent	GOT \uparrow GPT \uparrow
12	A. K. M 17	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>Bacillus</i> (200, 100) 2) <i>Streptococcus</i> sp. (1.56, 0.78) 3) <i>Streptococcus</i> sp. (12.5, 12.5)	1 g \times 2/day \times 4 days I.V.	Sore throat (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ $\xrightarrow{7 \text{ days} (+)}$ Tonsil : Plug (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{2 \text{ days} (-)}$	Good	(-)
13	U. U. F 35	Acute lacunar tonsillitis	1) <i>S. epidermidis</i> (3.13, 0.78) 2) <i>Streptococcus</i> sp. (1.56, 1.56) 3) <i>Streptococcus</i> sp. (3.13, 3.13) 4) <i>P. matrophilia</i> (100, 100)	1 g \times 2 day \times 4 days I.V.	Sore throat (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ $\xrightarrow{2 \text{ days} (-)}$ Tonsil : Redness (++) $\xrightarrow{6 \text{ days}}$ $\xrightarrow{6 \text{ days} (++)}$ Tonsil : Plug (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$	Poor	(-)
14	S. M. F 60	Right, Peritonsillar abscess	<i>S. aureus</i> (12.5, 12.5)	1 g \times 2/day \times 5 days D.I.	Sore throat (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ Throat : Redness (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ $\xrightarrow{4 \text{ days} (-)}$ Throat : Swelling (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$	Excellent	(-)
15	S. K. M 29	Right, Peritonsillar abscess	1) A group- <i>Streptococcus</i> 2) α - <i>Streptococcus</i>	1 g \times 1/day \times 1 day I.V.		Unknown	(-)
16	M. M. M 25	Right, Peritonsillar abscess	No inspection	1 g \times 2/day \times 4 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ $\xrightarrow{3 \text{ days} (-)}$ WBC (12,100) $\xrightarrow{6 \text{ days}}$ $\xrightarrow{6 \text{ days} (5,300)}$ (Zero day incision)	Excellent	(-)

Table 10-3 Clinical results of CTT

No.	Name Sex, Age	Disease	Isolated organisms (MIC at 10^6 , 10^6)	Dose, Route	Course	Effectiveness	Side effect
17	K. M. M 62	Right, Peritonsillar abscess	No inspection	1 g X 2/day X 5 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}} \xrightarrow{(-)}$ Sore throat (++) $\xrightarrow{6 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Throat : Swelling (++) $\xrightarrow{6 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Secretion (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}} \xrightarrow{+}$ (Zero day incision)	Good	(-)
18	S. M. F 24	Left, Peritonsillar abscess	No inspection	1 g X 2/day X 5 days 1 g X 1/day X 1/day D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}} \xrightarrow{(-)}$ WBC (12,500) $\xrightarrow{3 \text{ days}} \xrightarrow{(8,100)}$ (Zero day incision)	Good	(-)
19	A. K. F 20	Left, Peritonsillar abscess	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>S. haemolyticus</i> (3.13, 1.56)	1 g X 2/day X 5 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Throat pain (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Throat : Redness (++) $\xrightarrow{5 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Throat : Swelling (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ (1st day incision)	Good	(-)
20	T. S. M 46	Left, Peritonsillar abscess	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>Neisseria</i>	1 g X 2/day X 4 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Sore throat (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)
21	S. N. M 68	Left, Acute exacerbation of chronic otitis media	1) <i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i> 2) G.N.R.	1 g X 1/day X 5 days I.V.	Middle ear: Redness (+) $\xrightarrow{3 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$ Secretion (++) $\xrightarrow{6 \text{ days}} \xrightarrow{+}$	Poor	(-)
22	S. H. F 75	Left, Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	1 g X 1/day X 4 days I.V.	Middle ear: Secretion (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}} \xrightarrow{(-)}$	Excellent	(-)
23	Y. M. M 33	Left, Acute exacerbation of chronic otitis media	NF-G.N.R. → NF-G.N.R.	1 g X 1/day X 6 days I.V.	Middle ear: Secretion (++) $\xrightarrow{7 \text{ days}} \xrightarrow{++}$	Poor	(-)
24	J. T. M 43	Right, Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> (12.5, 6.25) ↓ 1) <i>A. calcoaceticus</i> (800, 800) 2) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5)	1 g X 1/day X 6 days I.V.	Middle ear: Redness (+) $\xrightarrow{6 \text{ days}} \xrightarrow{+}$ Secretion (++) $\xrightarrow{8 \text{ days}} \xrightarrow{++}$	Poor	(-)

Table 10-4 Clinical results of CTI

No.	Name Sex, Age	Disease	Isolated organisms (MIC at 10 ⁶ , 10 ⁶)	Dose, Route	Course	Effectiveness	Side effect
25	U. I. F 14	Right, Acute otitis media	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>A. calcoaceticus</i> (400, 400)	0.5 g x 2/day x 3 days I.V.	Right, Ear-ache (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (±) → (+) Tympanic membrane: Redness (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (±) → (++) Swelling (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ (-) Middle ear: Secretion (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ (-)	Fair	1) Nose-bleed 2) Discomfort on injection
26	U. T. F 19	Right, Fistula auris congenital suppuration	No inspection	1 g x 1/day x 7 days I.V.	Oppressive pain (++) $\xrightarrow{8 \text{ days}}$ (-) Secretion (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (-) (Zero day incision)	Good	(-)
27	K. T. F 44	Bilateral, Chronic sinusitis (right, acute exacerbation)	1) G.P.R.	1 g x 1/day x 6 days I.V.	Headache (+) $\xrightarrow{6 \text{ days}}$ (-) Rhinorrhoea (+) $\xrightarrow{6 \text{ days}}$ (-) x-Ray shadow (++) $\xrightarrow{6 \text{ days}}$ (-)	Good	Diarrhea
28	M. T. F 17	Right, Acute maxillary periostitis	No inspection	1 g x 2/day x 5 days D.I.	Inflammation of cheek (+) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ (-) (Zero day incision)	Excellent	(-)
29	T. K. F 34	Acute lateral pharyngitis		1 g x 2/day x 5 days D.I.	Sore throat (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (-) Throat : Redness (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ (-) Throat : Swelling (++) $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ (-)	Excellent	(-)
30	K. Y. M 28	Right, Retropharyngeal abscess	1) <i>S. aureus</i> (12.5, 12.5) 2) <i>Neisseria</i>	1 g x 2/day x 6 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ (-) Swallowing pain (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (-) (1st day incision, elimination of pus)	Excellent	(-)
31	T. H. M 43	Phlegmon of left mouth floor				Unknown	Cutaneous test (+)
32	S. H. F 53	Left, Pharyngolaryngeal phlegmon	1) <i>S. aureus</i> 2) <i>S. pneumoniae</i>	1 g x 2/day x 1 day I.V. 1 g x 2/day x 2 days D.I. 1 g x 1/day x 2 days D.I.	Fever (+) $\xrightarrow{1 \text{ day}}$ (-) Sore throat (++) $\xrightarrow{3 \text{ days}}$ (-) Throat : Swelling (++) $\xrightarrow{2 \text{ days}}$ (-)	Excellent	WBC ↓ Diarrhea

Table 10-5 Clinical results of CTT

No.	Name Sex, Age	Disease	Isolated organisms (MIC at $10^5, 10^6$)	Dose, Route	Course	Effectiveness	Side effect
33	U. K. M 61	Acute epiglottic cartilageal periostitis		1 g × 2/day × 8 days D.I.	Sore throat (++) Inflammation of epiglottis (++) 7 days (-) 7 days (-)	Fair	(-)
34	S. H. M 36	Left, Chronic maxillitis (acute exacerbation)	1) α -Streptococcus 2) G.N.C. 3) G.P.R.	1 g × 1/day × 5 days I.V.	Oppressive pain (+) Inflammation of submaxillary gland (++) 4 days (-) 4 days (-) 4 days (-) 4 days (+) (3rd day operation of salivary calculus)	Fair	Cerebral anemia-like symptom on injection

副作用では下痢が2例、注射時の気分不快感が2例、GOT(18→52)およびGPTの上昇(27→76)が1例、一過性の鼻出血(投与後4日目に発症、本剤との関連性は明らかでない)が1例、白血球数の減少(9,500→3,100)1例をみたが、No. 25の鼻出血の場合を除いては、いずれも投与継続可能であった。

考 察

1972年米国メルク研究所において、従来のセファロスポリン系抗生物質の7位に methoxy 基を導入した Cefoxitin が開発された。これが Cephamycin 系抗生物質の第1陣であり、次いで日本においても CMZ が三共研究陣により開発され、CTT はそれに続くものである。これら Cephamycin 系抗生物質は β -lactamase に対しきわめて安定である性質を有し、*Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対し broad spectrum で強い抗菌力を持っている。中でも CTT は他の Cephamycin 系抗生物質に比べグラム陰性桿菌に対する抗菌力は優れ、当教室で測定した病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* ではいずれも CEZ はもとより、CMZ よりもかなり強い抗菌力を示した。ただグラム陽性球菌に対しては CEZ, CMZ より劣るようである。体内動態では血中濃度については当教室で測定した CMZ, CEZ と比べても (CEZ は筋注のため比較がむずかしいが) 高濃度が得られている。これは CTT の血中半減期の長さが反映しているものと考えられる。おそらくピーク値は CMZ と大差はないであろう。ちなみに我々が測定した30分後の値では CTT が平均 $107\mu\text{g/ml}$, CMZ が平均 $55.4\mu\text{g/ml}$ と差がついている。CEZ との比較では木下ら³⁾は CEZ 500mg 静注後30分の血中濃度は $111\mu\text{g/ml}$ と報告しており、CTT と差はないように思われる。しかし血中半減期を比較してみると CTT の方が CMZ, CEZ の2倍は長いと報告されている¹⁾。扁桃移行では CTT は平均 $20\mu\text{g/g}$, CMZ は平均 $22\mu\text{g/g}$ と差はみられず、両者とも高い移行濃度が得られている。CEZ 20mg/kg 筋注の場合でもピークで $13\mu\text{g/g}$ と高い移行濃度が得られており、これら薬剤の持つ高い血清蛋白結合率が反映しているものと考えられる。CTT の臨床成績では急性陰窩性扁桃炎で著効、有効併せて85%、また耳鼻咽喉科感染症では重症の部類に入る扁桃周囲膿瘍では100%と高い有効率が得られた。中でも扁桃周囲膿瘍の場合はすべての症例が $1\text{g} \times 1 \sim 2$ 回の1日投与量であった。これに反し慢性中耳炎急性増悪および急性中耳炎では有効率20%と低く、1日投与量が $0.5\text{g} \times 2$ 回が1例で他は $1\text{g} \times 1$ 回の症例であった。今回の場合のように、検出菌がグラム陽性球菌が多いことと、CTT の抗菌力がグラム陽性球菌に

Table 11 Effective rate of CTT classified in dose

Daily dose	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
0.5g × 1	1					1
0.5g × 2		1	1			2
1g × 1	5 (42%)	3 (25%)	1	3	1	13
1g × 2	10 (59%)	4 (24%)	2	1		17
Total	16 (50%)	8 (25%)	4	4	1	33

24 (75%)

はそれほど強くないことを考へに入れるならば、少なくとも1日2回の投与が必要であり、またそれにより、高い有効率が得られるのではないかと思われる。特に慢性中耳炎急性増悪の場合は耳鼻咽喉科感染症の中でも治癒しにくい疾患とされているものであり、中耳への薬剤の移行性の低さ、局所免疫力、回復力の弱さなどを考へに入れるならば、今回のごとく中耳分泌物よりグラム陽性菌が多く検出されたことも考へあわせ、1日1g×1回の投与量では少なかったのではと反省させられる。それにしてもほとんどの症例でグラム陽性球菌が検出され、CTTの治療対象としては適当ではなかったかもしれないのに、全体として75%の有効率が得られたことは、CTTが耳鼻咽喉科感染症の重症例に対しても十分有用性ありと考えられる。副作用として1例に鼻出血をみて投与を中止したものがあるが、本剤との因果関係は明らかではない。また1例に白血球数の減少をみたが、これは本剤と多分関係がありそうで、その原因が本剤特有のアレル

ギー反応のためか、 β -Lactam系抗生物質全般のもつアレルギー反応で宿主に原因があるのか、またはそれ以外の原因なのか現在のところ明らかではないが、この患者は過去にも同様の既往があり、家族歴にも同様の症状を経験している点から、本剤特有のものであるとは断定できない。いずれにしてもその後の追跡では特に問題となるような症状は呈していない。

文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明編: 今日の化学療法。ライフサイエンス 302~308, 1980
- 2) 和田健二: 抗生物質の組織移行濃度測定に関する基礎的研究。名市大医誌 29: 491~511, 1979
- 3) 木下康民, 山作房之輔, 土田 亮, 武田 元, 薄田芳丸: Cefazolinの基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 18: 604~611, 1969

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330)
IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

KENZI WADA, SHUNKICHI BABA, TSUTOMU HATANO,
KANETAKA MURAI and HARUZI KINOSHITA

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School

HIROTAKA ITOH

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Hospital of Higashi

TAKESHI MARUO

Department of Oto-rhino-laryngology, Showa Hospital

JUN HONDOH

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya Second Red Cross Hospital

From the laboratory and clinical studies on cefotetan (CTT, YM09330), the following results were obtained.

1) Activity of cefotetan was measured by the plate dilution method on 49 strains isolated from pathological materials in our clinic. Cefotetan revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against various G.N.R. except *Pseudomonas*.

2) Serum and tonsil concentrations of cefotetan were determined by micro-pore method in humans, and compared with those of cefmetazole and cefazolin. The mean concentration of cefotetan about 30 min after 10 ~ 20 mg/kg dosing was 107 $\mu\text{g/ml}$ in serum and 20 $\mu\text{g/g}$ in tonsil.

3) Cefotetan was used clinically in 34 cases of ear, nose and throat infections, and its effective rate was 75%.

4) Adverse reaction was observed in 5 cases.