

## Cefotetan (YM09330) の基礎的ならびに臨床的検討

山田 善雄・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

武安 一嘉

足利赤十字病院口腔外科

## 要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330) を口腔外科領域に応用するために基礎的実験と臨床的検討を行った。

家兎に本剤10mg/kg ならびに20mg/kg を2時間持続点滴静注した。そのときの組織内濃度は、20 mg/kg 投与でピーク濃度を比較すると、腎、肝、血液、耳下腺、顎下腺、顎下リンパ節、舌の順であった。また尿中回収率は0～1時間で28.9%、0～2時間で47.1%、0～3時間で58.6%であった。

薬動力学的解析は20mg/kg で平均 parameter は  $A=19.5\mu\text{g/ml}$ 、 $a=0.0277\text{min}^{-1}$ 、 $P_{\text{max}}=18.8\mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2}=145.0\text{min}$ 、 $AUC=2343.5\text{min}\cdot\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床での有用性の検討には、口腔底炎12例、顎骨骨炎9例、顎下リンパ節周囲炎2例、顎嚢胞感染2例、顎骨骨折感染2例、術後感染2例、多発性歯肉膿瘍1例、計30例に Cefotetan を使用し、その結果、著効9例、有効18例、有効率90%であった。

副作用は発疹1例、下痢1例、点滴時の血管痛1例、GPT 軽度上昇3例がみられた。

## はじめに

Cepharmycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬中央研究所において開発されたもので、本剤は、従来の Cepharmycin 系抗生物質に比し、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し、血中濃度の持続時間が長く、ヒト静注の血中半減期は、従来の  $\beta$ -Lactam 系薬剤の中でも特に長く、約3時間といわれている<sup>1)</sup>。

今回、我々は本剤を口腔外科領域において、基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

## 基礎的検討

## 1. 実験方法

家兎 (NZW) 体重 2.8kg～4.0kg を用いた。片側耳静脈より持続注入器にて10mg/kg、20mg/kg を2時間かけて投与し、反対側耳静脈より10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分、135分、150分、165分および180分後に採血し、血中移行濃度を測定した。また組織内濃度(舌、耳下腺、顎下腺、顎下リンパ節、肝、腎)は60分、120分および180分後に測定した。

測定方法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする paper disc 法で行い、血中濃度は血清希釈の、また組織内濃度および尿中濃度には 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) の

CTT 標準曲線を作製して用いた。

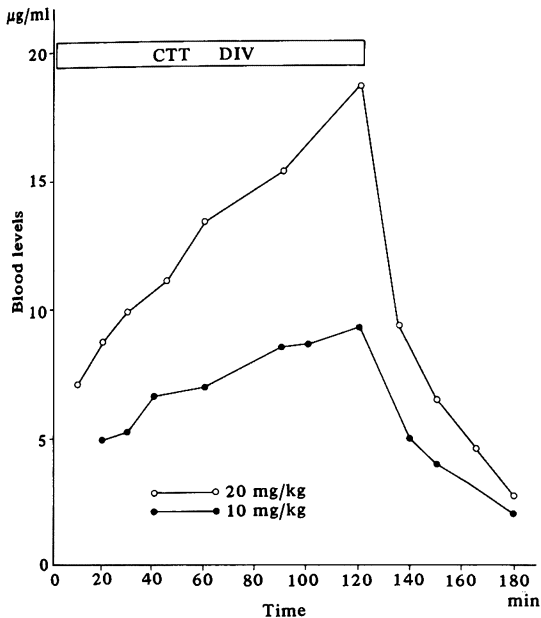
## 2. 実験成績

CTT の家兎への2時間持続静注後の血中濃度は薬剤投与終了時の2時間でピーク濃度に達し、20mg/kg では  $21.13\mu\text{g/ml}$ 、10mg/kg では  $9.3\mu\text{g/ml}$  で、 $t_{1/2}$  が145.0 min および142.9min で減少し、投与開始後3時間で  $3.13\mu\text{g/ml}$ 、 $2.23\mu\text{g/ml}$  と低下したが薬剤の dose dependency があると考えられる。

薬動力学的解析は山之内製薬中央研究所において single compartment open model にて解析した。その結果10mg/kg 投与の平均 parameter は  $A=9.14\mu\text{g/ml}$ 、 $a=0.0302\text{min}^{-1}$ 、 $P_{\text{max}}=8.90\mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2}=142.9\text{min}$ 、 $AUC=1096.6\text{min}\cdot\mu\text{g/ml}$  で、20mg/kg 投与の平均 parameter は  $A=19.5\mu\text{g/ml}$ 、 $a=0.0277\text{min}^{-1}$ 、 $P_{\text{max}}=18.8\mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2}=145.0\text{min}$ 、 $AUC=2343.5\text{min}\cdot\mu\text{g/ml}$  であった (Table 1, Fig. 1)。

各組織への移行濃度は20mg/kg では、投与開始後2時間でピークに達し肝のみが1時間であった。以後減少し、そのピーク濃度を比較すると腎  $106\mu\text{g/g}$  > 肝  $39.4\mu\text{g/g}$  > 耳下腺  $14.3\mu\text{g/g}$  > 顎下腺  $14.0\mu\text{g/g}$  > 顎下リンパ節  $13.8\mu\text{g/g}$  > 舌  $11.4\mu\text{g/g}$  の順で特に腎への移行が良かった。尿中回収率は0～1時間で28.9%、0～2時間で47.1%、0～3時間で58.6%であった (Table 2)。

Fig. 1 Blood level of CTT in NZW rabbits, DIV for 2 hrs



## 臨床的検討

## 1. 使用対象, 投与方法および効果判定基準

対象は昭和55年1月から8月までの8カ月間に東海大学病院口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科を受診した口腔領域の急性化膿性疾患の入院加療例である。

疾患の内訳は口腔底炎12例, 顎骨骨炎9例, 顎下リンパ節周囲炎2例, 顎嚢胞感染2例, 顎骨骨折感染2例, 術後感染2例, 多発性歯肉膿瘍1例の計30例である (Table 3)。

性別は男性21例, 女性9例で年齢は15才から67才までにわたっている。

投与方法は全例とも点滴静注にて行い, 1時間から2時間かけて点滴静注し, 1日量1gから2gを2回にかけて投与した。投与期間は2.5日から11日にわたっている。

本剤投与による治療効果の判定は, 日本口腔外科学会の抗生物質効果判定基準委員会の基準<sup>2)</sup>に従い, 点数法により投与開始日の合計点数を分母に, 投与3日後の合計点数を分子にして評点比が0.7以上を無効, 0.3以下を著効とし, その間のものを有効とした。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of CTT after intravenous drip infusion of 10 mg/kg and 20 mg/kg for 2 hours into rabbits

Dose mg/kg	Rabbit No.	Parameters				
		A µg/ml	a min <sup>-1</sup>	Pmax µg/ml	t <sub>1/2</sub> min	AUC min · µg/ml
10	Mean n = 4	9.14	0.0302	8.90	142.9	1096.6
20	Mean n = 8	19.5	0.0277	18.8	145.0	2343.5

Table 2 Blood and tissue levels and urinary excretion of CTT after intravenous drip infusion of 20 mg/kg for 2 hours into rabbits

	1 hr	2 hr	3 hr
Blood (µg/ml)	15.25 ± 0.75	21.13 ± 4.44	3.13 ± 0.89
Lingua (µg/g)	9.35 ± 0.55	11.43 ± 1.45	1.01 ± 1.76
Parotid gland	6.60 ± 0.60	14.33 ± 1.62	0.89 ± 1.54
Submaxillary gland	7.60 ± 1.20	14.06 ± 4.06	0.96 ± 1.66
Submaxillary lymphonode	8.00 ± 0.60	13.86 ± 3.58	1.24 ± 1.00
Liver	39.40 ± 2.60	20.40 ± 3.17	2.72 ± 1.81
Kidney	88.00 ± 10.00	106.00 ± 28.35	13.13 ± 4.42
Urinary excretion (%)	28.95 ± 1.05	47.16 ± 4.45	58.66 ± 14.43

Table 3 Clinical results of CTT

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	Dosage				Clinical effect	Remark
						Dose (g x times)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	30	F	54	Cellulitis of mouth floor	<i>K. oxytoca</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>Veillonella</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.5 X 2	1	6	5.5	Good	(-)
2	36	M	53	Cellulitis of mouth floor	(-)	0.5 X 2	1	5	4.5	Good	Rash
3	30	M	58	Cellulitis of mouth floor	(-)	0.5 X 2	1	4	4	Excellent	(-)
4	17	M	58	Cellulitis of mouth floor	(-)	0.5 X 2	1	6	5.5	Poor	Diarrhea Slight elevation of GPT
5	42	F	47	Cellulitis of mouth floor	(-)	0.5 X 2	1	6	5.5	Good	Diabetes
6	23	F	55	Cellulitis of mouth floor	(-)	0.5 X 2	1	11	10.5	Good	(-)
7	46	M	53	Cellulitis of mouth floor	(-)	1 X 2	2	9	17	Poor	(-)
8	26	F	63	Ostitis of jaw	(-)	0.5 X 2	1	6	5.5	Good	(-)
9	15	F	52	Ostitis of jaw	(-)	1 X 2	2	7	14	Good	(-)
10	56	M	65	Submaxillary lymphadenitis	(-)	0.5 X 2	1	4	4	Good	(-)
11	67	M	48	Cyst with infection	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.5 X 2	1	5	5	Good	(-)
12	38	M	38	Multiple gingiva abscess	(-)	1 X 2	2	6	12	Good	(-)
13	40	M	54	Fracture with infection	(-)	0.5 X 2	1	6	6	Good	(-)
14	20	M	55	Ostitis of jaw	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	1 X 2	2	11	22	Excellent	(-)
15	17	F	40	Ostitis of jaw	(-)	1 X 2	2	6	12	Good	(-)
16	64	M	51	Ostitis of jaw	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> $\gamma$ - <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	1 X 2	2	7	14	Good	Hypertension
17	18	M	74	Fracture with infection	(-)	1 X 2	2	5	10	Good	(-)
18	20	M	76	Ostitis of jaw	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> GPR	1 X 2	2	5	10	Good	(-)

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Organism	Dosage				Clinical effect	Remark
						Dose (g X times)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		
19	25	M	68	Cellulitis of mouth floor	<i>α-Streptococcus</i>	1 X 2	2	4	8	Excellent	(-)
20	36	F	70	Ostitis of jaw	(-)	1 X 2	2	9	18	Poor	Slight elevation of GPT
21	38	M	70	Submaxillary lymphadenitis	(-)	1 X 2	2	8	16	Good	Slight elevation of GPT
22	46	M	64	Cyst with infection	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>H. parainfluenzae</i>	1 X 2	2	4	8	Good	(-)
23	48	M	64.5	Cellulitis of mouth floor	<i>α-Streptococcus</i>	1 X 2	2	6	12	Good	(-)
24	37	M	65	Cellulitis of mouth floor	(-)	1 X 2	2	5	9	Excellent	(-)
25	28	M	49.5	Cellulitis of mouth floor	(-)	1 X 2	2	8	15	Excellent	(-)
26	46	F	54	Postoperative infection	<i>Corynebacterium</i> sp.	1 X 2	2	8	16	Excellent	Venous pain with DI
27	37	F	56	Ostitis of jaw	(-)	1 X 2	2	3	5	Excellent	(-)
28	52	M	49	Postoperative infection	<i>Haemophilus</i> <i>Peptococcus</i> sp.	1 X 2	2	5	9	Excellent	(-)
29	35	M	50	Cellulitis of mouth floor	(-)	1 X 2	2	5	10	Excellent	(-)
30	56	M	60	Ostitis of jaw	<i>S. faecalis</i>	1 X 2	2	4	7	Good	(-)

Fig. 2 RBC

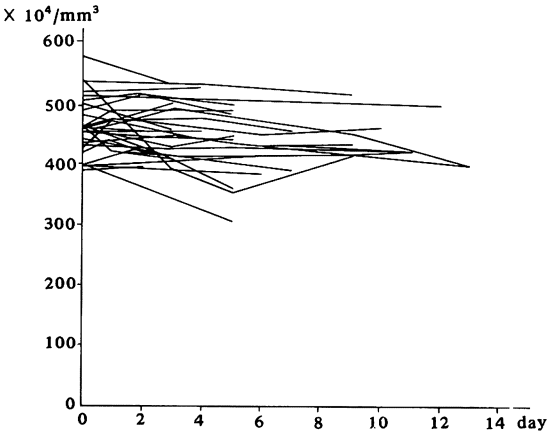


Fig. 5 Hct

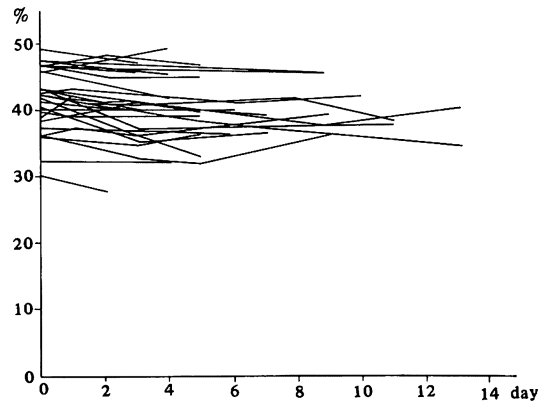


Fig. 3 WBC

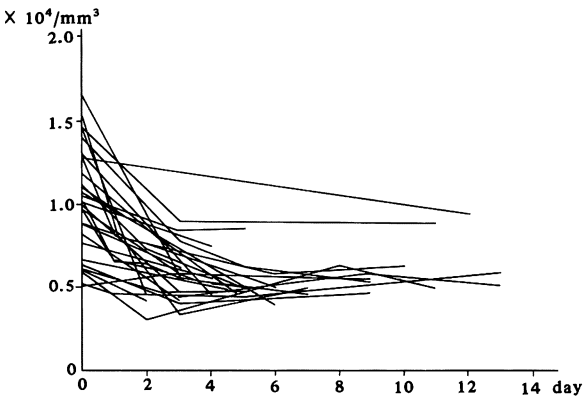


Fig. 6 s-GOT

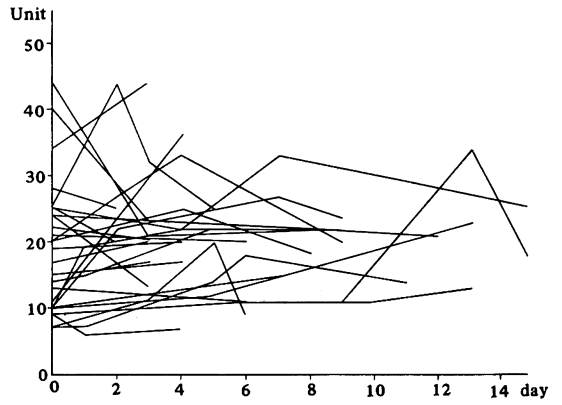


Fig. 4 Hgb

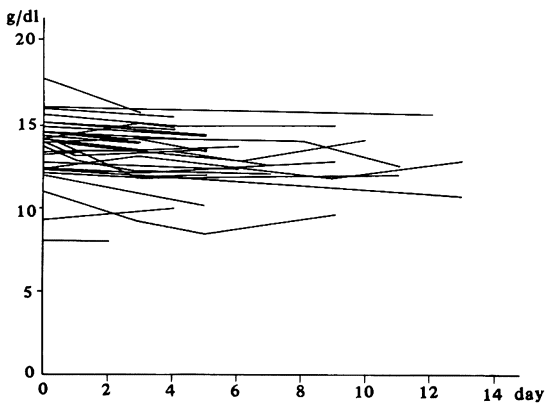


Fig. 7 s-GPT

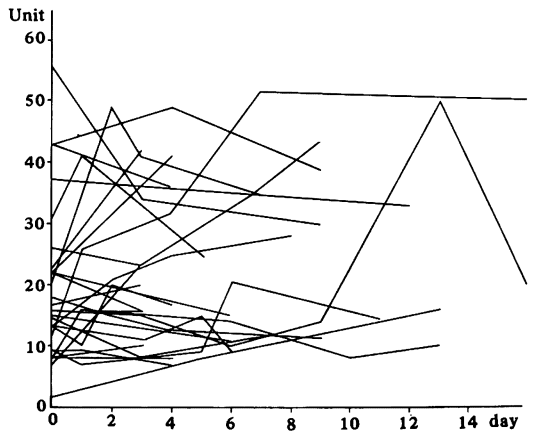


Fig. 8 Al-P

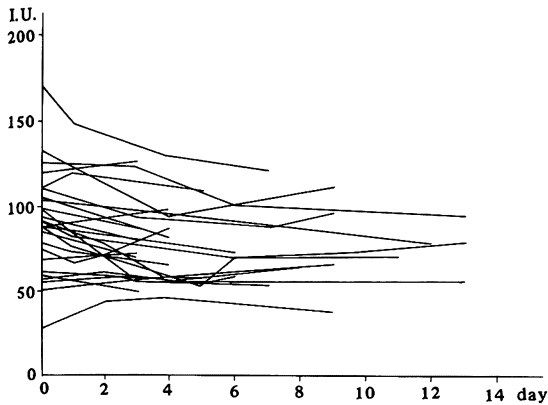


Fig. 9 BUN

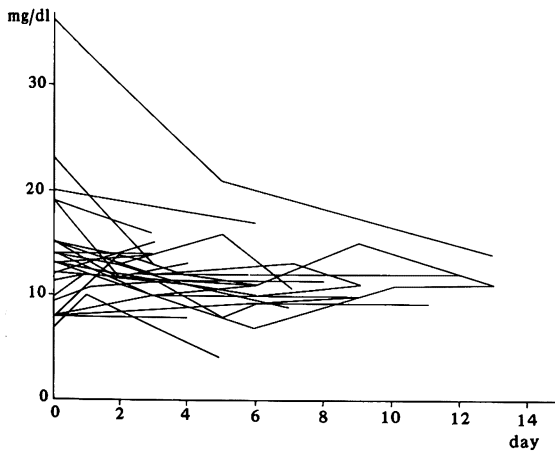
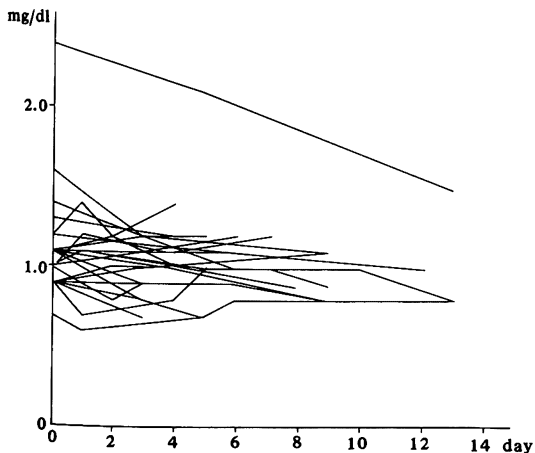


Fig. 10 s-Creatinine



## 2. 成績

成績は Table 3 に示すように、口腔底炎12例では著効5例、有効5例、無効2例、顎骨骨炎9例では著効2例、有効6例、無効1例、顎下リンパ節周囲炎2例では有効2例、顎嚢胞感染2例では有効2例、顎骨骨折感染2例では有効2例、術後感染2例では著効2例、多発性歯肉膿瘍1例では有効1例、すなわち30例中著効9例(30%)、有効18例(60%)、無効3例(10%)であった。

## 3. 副作用

CTT 投与中に出現した副作用は、臨床症状として30例中、薬疹1例(No. 2)、下痢1例(No. 4)、点滴時の血管痛1例(No. 26)の発生がみられた。

No. 2は投与開始後3日目に薬疹、痒痒感がみられたが投与中止にはいたらなかった。また投与前後の諸検査での異常は認められず『真の薬疹かどうか不明、寒冷蕁麻疹の疑い強し』との主治医のコメントがあった。

No. 4は投与開始後4日目に下痢が2回あった。しかし5日目にはなく投与を継続した。また食事は経口流動食であった。

No. 26の点滴時血管痛は点滴終了とともに消失した。臨床検査は投与前後に血液検査としてRBC、WBC、Hgb、Hct(Fig. 2~5)、肝機能検査としてGOT、GPT、Al-P(Fig. 6~8)、腎機能検査としてBUN、s-Cr(Fig. 9, 10)を測定した。臨床検査値の異常ではトランスアミナーゼの上昇が3例(No. 4, No. 20, No. 21)にみられた。

No. 4は前述した下痢の症例で、GPTの投与前7が8日後44と軽度上昇した。

No. 20は投与前GPT 16であったが、13日後50と上昇した。しかし30日後21と正常範囲内へ戻った。

No. 21は投与前GPT 12であったが7日後52、30日後51となったが、その後追跡できなかった。その他の検査項目は正常内変動でありすべての症例で薬剤投与中止例はなかった。

## 総括ならびに考案

口腔領域では、歯牙、顎骨および軟組織などに、さまざまな感染症がみられ、また従来からいわれている口腔内常在菌で病原性に関してはあまり問題にされていない起炎菌による感染性心内膜炎の誘因としての菌科および口腔内の治療が重要視されている<sup>3)</sup>。それらの治療や感染予防の目的に各種の抗生物質が使用されている。口腔領域の感染症は口腔内常在菌による単独あるいはこれらの混合感染によることが多いとされ、全身状態の不良や腫瘍などでは、*E. coli* や *Pseudomonas* などの二次感染もみられるようになり、起炎菌の同定も困難であることが多い。一方、抗生物質の普及、化学療法の進歩により、

近年耐性菌の出現や菌交代現象など、感染症の治療に際してさまざまな問題が指摘されている<sup>34)</sup>。このような口腔の特殊性から広範囲スペクトルを有する Cephamycin 系抗生物質が使用されることが多くなってきた。

口腔外科領域に CTT を応用するための基礎的検討を行った結果、20mg/kg 投与の家兎における血中および組織内濃度は点滴終了時で血中濃度  $21.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $t_{1/2} = 145.0 \text{min}$ ,  $\text{AUC} = 2343.5 \text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$  であった。また組織移行は腎、肝に比して口腔領域の組織移行濃度は低いが従来の抗生物質と比して、その移行性に遜色はなく、耳下腺、顎下腺、顎下リンパ節、舌への移行濃度は良好であった。

臨床的検討では口腔外科領域の感染症30例に使用し著効9例、有効18例、無効3例で有効率は90%であった。疾患別にみると口腔底炎や顎骨骨炎などに著効例が多く、1日1g投与例より、1日2g投与例に著効例が多くみられた。

副作用は30例中臨床症状として、発疹、下痢、点滴時の血管痛がおのおの1例ずつ認められたが、薬剤投与中止までには至らなかった。

臨床検査値の変動に関しては、GPTの軽度上昇3例をみた。その他に特記すべき変動は認められなかった。

以上の結果から CTT は口腔外科領域の感染症の治療に有用な抗生物質であると思われる。

## 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) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告書。1973
- 3) 原 耕平：感染症および化学療法。日本医事新報 2965：3～12。1981
- 4) 真下啓明：最近の感染症とその治療の問題点。最新医学 31：1253～1257。1976

## A FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON CEFOTETAN (YM09330)

YOSHIO YAMADA and JIRO SASAKI

Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

KAZUYOSHI TAKEYASU

Department of Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

For applying cefotetan (CTT, YM09330) in the oral surgical field, a fundamental and clinical study was performed as follows:

10 mg/kg or 20 mg/kg of cefotetan was administered by drip infusion for 2 hours in rabbits. The concentrations in various organs were highest in kidney followed in order by the liver, blood, parotid gland, submaxillary gland, submaxillary lymphnode and lingua when peak concentrations were compared following the administration of 20 mg/kg cefotetan. The recovery rates in urine were 28.9% for 1 hour after administration (0 ~ 1 hour), 47.1% for 2 hours (0 ~ 2 hours) and 58.6% for 3 hours (0 ~ 3 hours).

The pharmacokinetic analysis performed on various parameters in the 20 mg/kg group revealed the following averages:  $A = 19.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $a = 0.0277 \text{min}^{-1}$ ,  $P_{\text{max}} = 18.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $t_{1/2} = 145.0 \text{min}$  and  $\text{AUC} = 2343.5 \text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$ .

For evaluating the usefulness of cefotetan in the clinical field, the drug was used in 12 cases of cellulitis of mouth floor, 9 cases of otitis of jaw, 2 cases of submaxillary lymphadenitis, 2 cases of cyst with infection in the jaw, 2 cases of fracture infection in the jaw, 2 cases of postoperative infection and 1 case of multiple gingiva abscess (30 cases in total). Results showed that the drug proved to be excellent in 9 cases and good in 18 cases, with the overall effective rate being as high as 90%.

Side effects included, 1 case of skin rash, 1 case of diarrhea, 1 case of venous pain at the time of drip infusion and 3 cases of slightly increased GPT were observed.