

## Cefotetan 投与時の正常肺組織内濃度の推移およびその臨床効果

龍村俊樹・杉山茂樹・木元文彦・小山信二・明元克司

橋本英樹・津田基晴・関 雅博・山本恵一

富山医科薬科大学第1外科

(昭和60年3月22日受付)

Cefotetan (CTT) の血中濃度、正常肺組織への移行およびその抗菌力について臨床例をもって検討した。本剤 1g の直接静注で、著しく高い濃度での血中移行がみられ、しかも持続性の長いことが確認された。さらに、正常肺組織への移行も同様の傾向を示し、各経時時間における肺組織内濃度は、血中のそれに匹敵することが実証された。

術後感染の予防を目的とした本剤の投与を7症例に対して行なったが、いずれも術後合併症の発生をみることなく、強力な抗菌力が示された。肺炎および膿胸症例の各2例に対する本剤の使用では、前者において、著明な抗菌力による症状の速やかな軽快が認められたが、膿胸の2例では、当該疾患の性質上、著明な治療効果をおさめることはできなかった。

Cefotetan (以下 CTT) は *Streptomyces oganonesis* より産生される Oganomycin を基本物質として合成された新しい cephamycin 系抗生物質である。これまでの基礎的研究によれば、本剤はグラム陰性菌から嫌気性菌に至るまでの広い抗菌スペクトラムをもっており、同系他薬剤に比べて、血中ならびに組織内濃度の持続性が長い特徴が報告されている<sup>1)</sup>。しかし本剤における正常肺組織への移行動態などについての臨床的検索はまだ充分になされていない。今回私共は本剤における肺組織内および血中内濃度を経時的に測定するとともに、それらの基礎的知見をふまえて、さらに各種肺感染症の臨床症例への使用経験の検討をもあわせ行ない、若干の知見を得たので報告する。

### I. Cefotetan 経静脈投与時の正常肺組織内および血中濃度

#### 1. 対象症例

対象7例はいずれも肺病手術例で、全例男性である。年齢は55歳から72歳まで、平均年齢は63歳で、腫瘍組織を除く肺末梢部に合併病変を認めない症例のみを対象とした。

#### 2. 肺組織の採取と測定方法

肺組織は、全例切除予定とする肺葉の末梢正常肺組織部より、血管処理前に経時的に採取した。すなわち本剤 1.0g を生食水 20ml に溶解し、one shot にて静脈内に投与した。30分、60分、90分および120分後の間隔で組織の採取を行なった。また、これと並行して同時に末梢静脈血の採取も行なって、CTT の濃度も合わ

せて測定をした。肺組織片は採取後直ちに  $-30^{\circ}\text{C}$  に凍結保存し、また末梢血より分離した血清も同様な条件で保管した。これら各検体中の CTT 濃度の測定は、山之内製薬株式会社中央研究所に依頼し、その測定法は *E. coli* を検定菌とし、agar well 法によって行なった。

### 3. 結果

#### 1) 肺組織内濃度の経時的推移

肺組織内濃度の推移を Table 1 に示した。測定された7例の平均値は、30分後  $40.7 \pm 16.7 \mu\text{g/g}$ 、60分後  $38.7 \pm 11.0 \mu\text{g/g}$ 、さらに120分後  $27.9 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$  と高い肺組織内への CTT 移行がみられ、しかもそれが持続性を示して、投与2時間経過してもなお高濃度の CTT が組織内に検出された (Fig. 1)。

Table 1 Concentrations of CTT in human lung tissue

Case	Time (min)	30	60	90	120
		(n=7)	(n=5)	(n=3)	(n=2)
1		46.4 <sup>a)</sup>	41.6	31.8	30.4
2		21.3	21.9	23.6	25.3
3		44.6	39.5		
4		34.5	34.5		
5		76.2	55.8		
6		34.9			
7		27.0		15.6	
Mean		40.7	38.7	23.7	27.9
±		±	±	±	±
S.D.		16.7	11.0	6.6	2.6

<sup>a)</sup>:  $\mu\text{g/g}$

Fig. 1 Serial concentrations of intravenously injected CTT in lung tissue

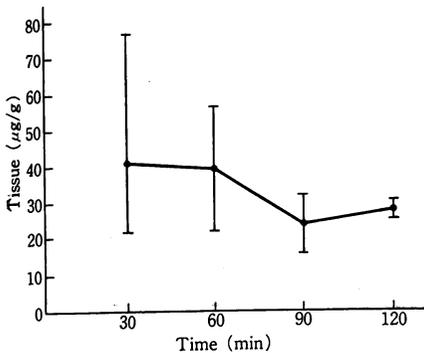
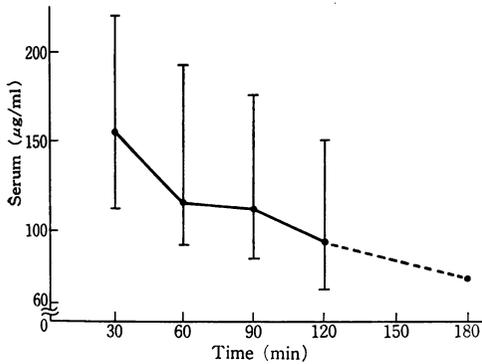


Fig. 2 Serial concentrations of intravenously injected CTT in serum



## 2) 血中濃度の経時的推移

前述のように CTT 投与後各経過時間ごとに行なった肺組織採取と同時に採取した血清中の、本薬剤濃度の推移を Table 2 に示した。7 例の平均値は、30 分後  $155.0 \pm 35.4 \mu\text{g/ml}$ 、60 分後  $114.6 \pm 32.2 \mu\text{g/ml}$ 、90 分後  $112.0 \pm 37.0 \mu\text{g/ml}$ 、120 分後  $93.5 \pm 33.0 \mu\text{g/ml}$  および 180 分後  $72.0 \mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度を示し、その経時的消長は、肺組織内濃度と相関を認めた。また Fig. 2 に示すように、2 時間後にもその血中濃度が投与 30 分後の測定値に匹敵する高い測定値を示したことは注目値する。

## II. 臨床投与例の成績

### 1. 対象疾患と投与方法

対象症例を 2 群に分けて検討した。第 1 群は肺感染症（肺炎）2 例および膿胸 2 例で、第 2 群は術後感染予防の 7 例である。第 2 群の疾患の内訳は、肺癌術後 2 例（肺摘除および葉切各 1 例）、気胸 1 例（肺縫縮術）、食道癌 1 例、前縦隔腫瘍 1 例および胃癌 2 例の各術後症例

である。なお食道癌症例は右開胸による食道切除を行ない、前縦隔腫瘍は胸骨縦断にて腫瘍の剔除を行なった。胃癌 2 例中、1 例は開腹開胸にて食道空腸バイパス術を行ない、他の 1 例は開腹術のみで終わっている。

これら 11 例の性別は、男 10 例、女 1 例であり、年齢は 24 歳から 76 歳まで、平均年齢は 57.2 歳であった。

投与方法は、1 日 2 回、1 回 1 g を点滴静注により投与した。

### 2. 結果

第 1 群にみられた大葉性肺炎 2 例の起炎菌は、それぞれ *S. pneumoniae* および *K. pneumoniae* による感染で、いずれも本剤の投与により、短期間で菌の消失をみるとともに、それらの肺炎陰影および発熱の完全消失を認める著明な効果を得た。

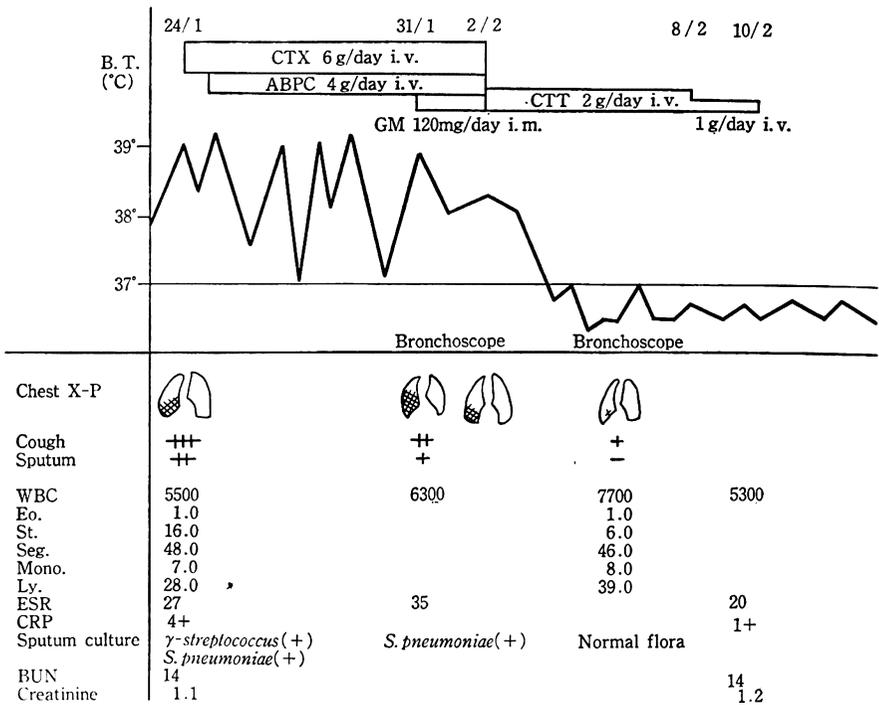
*S. pneumoniae* 感染の 1 症例は、右下葉原発の大葉性肺炎像を示す患者で、第 4 病日に当科に入院した。入院直後より CTX (Cefotaxime) 6 g/day と ABPC (Ampicillin) 4 g/day の点滴静注を併用投与したが、解熱効果が得られず、咳、痰および右下肺野の陰影の増悪を認めた。第 11 病日より GM (Gentamicin) 120 mg/day の筋注を加えて、やや解熱傾向を認めたが、それでもなお  $38^{\circ}\text{C}$  台の発熱が依然として継続したために、第 13 病日より CTT 2 g/day 点滴静注の単独投与に変更したところ、第 16 病日より咳嗽、喀痰などの症状が軽快し、喀痰の細菌培養の陰性化、白血球の核左方移動の改善が得られるとともに、肺陰影の著明な消褪もみられた。以後、順調に経過し、治癒、退院した (Fig. 3)。膿胸に対する投与 2 例中 1 例は陳旧性肺結核、膿胸による二次感染例であるが、検出された菌叢よりみると、*S. epidermidis*、*T. beigelsi* および *S. aureus* の混合感染例であり、本剤の投与により *S. epidermidis* と *T. beigelsi* の 2 菌種の消失をみ、発熱の軽減を得ているが、*S. aureus* については菌数の減少のみにとどまった。他の 1 例の膿胸例は、bulla の破裂より気胸を続発したもので、検出された菌は *S. aureus*、*A. anitratus* および *P. stutzeri* 菌であった。本例は本剤による治療にかなりの抵抗を示したが、菌数の減少と排膿の著減を認めている。

術後感染予防を目的として、本剤を使用した第 2 群では、いずれも術後感染による肺合併症、すなわち肺陰影の出現や、 $38^{\circ}\text{C}$  を超える発熱などをみることなく、いずれの症例においても順調な回復を認めた。

### 3. 副作用

今回検討しえた臨床投与 11 例中、10 例では肝・腎機能障害はまったくみられなかったが、1 例のみ、投与期間中（投与総量は計 23.0 g）に、S-GOT 40, BUN

Fig. 3 Case No. 1, Clinical course of the Rt. lobar pneumonia



26 までの軽度上昇を認めた。しかし、その場合でも S-GPT, Al-ph. および血清クレアチニン値などは正常範囲内にとどまり、本剤の投与を中止することなく継続したが、その後の増悪はみられなかった。本例は術後予防投与例中の 1 例で、S-GOT および BUN 値の上昇は術後 8 日目に一過性にみられたものである。

その他、悪心、嘔吐およびアレルギー性反応をみた症例は 1 例もなかった。

III. 考 察

近年 β-lactam 系抗生物質の開発進歩は目覚ましく、抗菌力および抗菌スペクトルが増強・拡大され、しかもそれらの β-lactamase に対する抵抗力の増大が強調されている。

CTT は、このような cephamycin 系薬剤の一つとして開発されたものである。本剤はグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、とくに indole 陽性の *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* および *Serratia* に対して優れた抗菌効果を示している<sup>1,2)</sup>。その他 *Bacteroides* などの嫌気性菌, *H. influenzae* および *K. pneumoniae* に対しても強い抗菌力を発揮するといわれる<sup>1,3)</sup>。また本剤は他剤耐性菌の産生する β-lactamase に対しても極めて安定であるともいわれている<sup>1)</sup>。

本薬剤は静注で速やかに高い血中濃度が得られ、しか

Table 2 Serum concentrations of CTT

Case	Time (min)	30	60	90	120	180
		(n=7)	(n=7)	(n=4)	(n=4)	(n=1)
1		138 <sup>a)</sup>	106	87	76	
2		112	93	84	67	
3		146	108			
4		130	108		81	
5		220	192	175		
6		144	102			72
7		195	93	102	150	
Mean		155.0	114.6	112.0	93.5	(72)
±		±	±	±	±	
S.D.		35.4	32.2	37.0	33.0	

<sup>a)</sup>: μg/ml

も従来のセフェム系抗生剤に比べて持続性で、血中半減期も約 3 時間と長い<sup>4)</sup>。私共が検討した結果でも (Table 2)、同様な所見がみられている。

本剤投与時における臓器組織内への移行およびその濃度については、動物実験では、本剤の腎への移行が最も高濃度に測定され、次いで血液、肝、肺、心、脾の順で高濃度に認められている<sup>5,6)</sup>。今回私共が検討した正常肺組織内への移行 (Table 1) では、30 分で最も高い組織内濃度が測定されたが、さらにひきつづき 2 時間後の濃

定値をそれと比較しても、有意な低下はみられず、依然として高い組織内濃度を示すことが証明された。この事実より、本剤に感受性を示す菌による肺感染症において、有効性の高い薬剤であることが示唆された。

一方、本剤は *H. influenzae* および *K. pneumoniae* に対して、優れた抗菌力を示すが、*S. aureus* に対しては、一般に CEZ, CFX, CMZ, CTX, CEX および LMOX よりも抗菌力が弱いと指摘されており<sup>7,8)</sup>、私共の検討した症例中、*S. aureus* の検出された2例でも、諸施設の結果と同じ傾向を示した。しかし、これら2症例はいずれも他菌との混合感染による膿胸症例であった。*S. aureus* のみによる肺感染症例に著効を認めたという報告も一部にみられている<sup>7)</sup>。

呼吸器感染症の起炎菌においては、いまなお *S. pneumoniae* および *S. aureus* のようなグラム陽性菌も多くみられ<sup>8,9)</sup>、この両菌の感染例においては、他薬剤の併用あるいは選択を考慮すべきであろう。しかし、先に述べた症例のように、起炎菌が *S. pneumoniae* であるにもかかわらず、CTX が無効であったが、本剤の投与によって著しい治療効果をおさめる症例も経験された。

なお、私共の臨床治験例中、術後感染予防として使用した第2群7例（うち6例は開胸あるいは縦隔切開例、1例は開腹例）では、いずれも術後肺合併症をみることなく、順調な回復を認めた。さらに起炎菌のはっきりした第1群の4例中、混合感染を認めた膿胸の2例では、やや有効の結果におわったが、大葉性肺炎の2例では、いずれも著明な効果をおさめることができた。しかも、これらの症例において、本剤に起因する副作用は、現在のところいまだ認めていない。

#### ま と め

1. Cefotetan (CTT) 経静脈投与時のヒト肺組織内濃度の経時的測定により、本剤は高濃度に肺組織内への

移行がみられ、かつ持続することを確認した。また、これと並行して測定した血中濃度の持続時間も長く維持されることを認めた。

2. 他種抗生物質の無効な肺感染症に対して、投与を試みるべき薬剤として推すことのできる臨床効果をおさめることができた。

#### 文 献

- 1) 戸田正人, 他: Cefotetan (YMO 9330) に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 30 (S-1): 1~17, 1982
- 2) 五島瑛智子, 他: Cepharmycin 系新抗生物質 Cefotetan (YMO 9330) の細菌学的評価: 従来の Cepharmycin 系および Cephalosporin 系抗生物質との比較. *Chemotherapy* 30 (S-1): 26~49, 1982
- 3) 磯野美登利, 他: Cefotetan (YMO 9330) の嫌気性菌に対する抗菌作用. *Chemotherapy* 30 (S-1): 51~64, 1982
- 4) 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. YMO 9330, 1980
- 5) 大久保 晃, 他: Cefotetan (YMO 9330) の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 30: 498~517, 1982
- 6) 渡辺 隆, 他: Cefotetan (<sup>14</sup>C-YMO 9330) のラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 30 (S-1): 119~136, 1982
- 7) 林 泉: 呼吸器感染症に対する Cefotetan (YMO 9330) の使用経験. *Chemotherapy* 30 (S-1): 362~367, 1982
- 8) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. *感染症学会誌* 48: 117~125, 1975
- 9) TILLOTSON, J. R. & M. FINLAND: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. *J. Infect. Dis.* 119: 597~624, 1969

## CONCENTRATION OF CEFOTETAN IN THE HUMAN LUNG TISSUE AND SERUM, AND ITS CLINICAL EFFICACY

TOSHIKI TATSUMURA, SHIGEKI SUGIYAMA, FUMIHIKO KIMOTO, SHINJI KOYAMA,  
KATSUSHI AKEMOTO, HIDEKI HASHIMOTO, MOTOHARU TSUDA,  
MASAHIRO SEKI and KEIICHI YAMAMOTO

First Department of Surgery, Toyama Medical & Pharmaceutical University

The serially determined concentrations of CTT in human serum after 1 g of its intravenous administration revealed very high level of CTT and was persistent in character. They were 155.0  $\mu\text{g/ml}$  (30 min.), 114.6  $\mu\text{g/ml}$  (60 min.), 112.0  $\mu\text{g/ml}$  (90 min.), 93.5  $\mu\text{g/ml}$  (120 min.) and 72.0  $\mu\text{g/ml}$  (180 min.), respectively. And the concentrations of CTT in the lung tissue were also observed to be high and persistent as comparable to the concentration in the serum noted in the present studies. They were 40.7  $\mu\text{g/g}$  (30 min.), 38.7  $\mu\text{g/g}$  (60 min.) and 27.9  $\mu\text{g/g}$  (120 min.).

The clinical study of 7 cases where CTT was used for the prevention of postoperative infection showed very favorable results without causing any postoperative complication to the lung. Besides this, there were 4 other cases CTT was clinically used. In 2 cases of primary lobar pneumonia, good antibacterial effects were obtained with CTT, while one of them did not respond to CTX and GM, but indicated and excellent antibacterial effects of CTT. In the remaining 2 cases of emphysema with mixed infection, fairly good antibacterial response was obtained.