

## 呼吸器感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的検討

阿部庄作・小笠原英紀

田代典夫・中野 剛・川上義和

北海道大学医学部第一内科\*

慢性呼吸器疾患に併発する気道感染、肺炎などの呼吸器感染症に経口用抗生剤 cefotiam hexetil を使用し、その臨床効果を検討した。投与量は1回 200 mg を1日 2~3 回経口的に投与し、投与期間は7~14 日間であった。臨床効果は著効1例、有効2例、やや有効2例、判定不能1例であり、無効と判定された症例はなかった。細菌学的効果においては、原因菌と考えられた *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* は治療後消失した。副作用は全症例においてみられなかった。本剤は、呼吸器感染症に対し、安全かつ十分有効性を期待できる薬剤と考えられた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業株式会社中央研究所で開発された経口用セフェム系抗生剤であり、cefotiam(CTM)の4位 carboxyl 基を1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl 基でエステル化することにより消化管吸収性を高めたプロドラッグで、生体内ではCTMとなり抗菌力を発揮する。本剤は、経口投与により腸管壁より吸収され、腸管壁内の非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解を受け、抗菌活性を持つCTMに変換される。

今回、外来通院中の慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患患者に併発した気道感染、肺炎に対するCTM-HEの有効性・安全性を臨床的に検討したので報告する。

### I. 対 象

北海道大学医学部第一内科呼吸器疾患外来を昭和61年9月から12月までに受診した6名に対してCTM-HEを投与し、その臨床効果を検討した。対象患者の臨床的特徴はTable 1に示した。男性2名、女性4名、年齢は51歳から80歳まで、平均64.5歳であった。診断は、慢性気管支炎などに続発した気道感染症3名、肺炎3名であり、感染の重症度は軽度2名、中等度4名であった。

### II. 投与量と投与方法

CTM-HE 100 mg を1回2錠、1日2~3回経口的に投与した。投与期間は原則として14日間とした。なお、CTM-HE投与中、併用薬剤として他の抗生物質は使用されなかったが止むを得ず消炎剤、ステロイド剤、鎮咳剤、去痰剤を使用した症例がみられた。

### III. 臨床効果の判定基準

臨床効果の判定は種々の所見を参考に総合的に行われた。特に咳嗽、喀痰などの自覚症状の改善、さらに喀痰量の減少、喀痰の色調の黄色から白色への変化、それに伴う息切れの改善に重きがおかれた。肺炎の場合は胸部X線写真でみられた異常陰影の改善も重視した。その他、赤沈値の改善、CRPの改善も臨床的効果判定の参考にした。異常の所見のうち、ほとんど全てが改善された場合をExcellent(著効)とした。喀痰、咳嗽、息切れなどの自覚症状の改善がみられ、日常生活が従来通りに出来るようになった場合をGood(有効)とした。自覚症状の改善が十分でないがある程度改善し、無効とは言えない場合をFair(やや有効)とした。自覚症状、検査所見の改善がほとんどみられない場合をPoor(無効)とし

\*〒060 札幌市北区北14条西5丁目

Table 1 Clinical effects of cefotiam hexetil in patients with respiratory tract infections

No.	Name	Sex	Age (yrs.)	Diagnosis	Symptoms	CRP	ESR (1hr)	Severity of illness	Complication and/or Underlying disease	Dosage		Organisms detected in sputum	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
										Daily dose (mg×times)	Duration (days)				
1	Y.T.	♀	55	Chronic bronchitis	Cough Sputum	0 ↓ 0	14 ↓ 12	Mild	Bronchiectasis	200×2	7	Normal flora	Unknown	Fair	—
2	Y.M.	♂	77	Chronic bronchitis	Cough Sputum Dyspnea Fever	3	28	Moderate	Old tuberculosis Pleural adhesion Hypertrophy	200×3	14	—	Unknown	Good	—
3	Y.S.	♀	54	Chronic bronchitis	Cough Sputum Dyspnea Fever	3	28	Moderate	—	200×2	10	Normal flora	Unknown	Unknown	—
4	T.I.	♀	80	Pneumonia	Cough Sputum Fever	5 ↓ 3	33 ↓ 46	Moderate	Bronchiectasis	200×3	14	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	Eradicated	Good	—
5	Y.T.	♂	51	Pneumonia	Cough Sputum	3 ↓ 0	45 ↓ 22	Moderate	Old tuberculosis	200×2 200×3	5 7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	Eradicated	Excellent	—
6	M.M.	♀	70	Pneumonia	Sputum Fever	0 ↓ 0	18	Mild	Pulmonary fibrosis	200×3	14	—	Unknown	Fair	—

Table 2 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No. Name	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Stab neutrophils (%)	Segmented neutrophils (%)	Eosinophils (%)	Basophils (%)	Lymphocytes (%)	Mono-cytes (%)	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hemo-globin (g/dl)	Hemato-crit (%)	Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P	Total bilirubin (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urinary protein	Urinary glucose
1 B Y.T.A	7,700	—	—	—	—	—	—	466	13.3	39.8	—	19	13	39	—	0.7	15	—	—
2 B Y.M.A	6,300	1	60	3	0	32	4	418	13.7	40.1	—	13	10	160	0.5	0.6	11	—	—
3 B Y.S.A	9,200	—	—	—	—	—	—	480	13.8	43.1	—	16	11	68	—	0.7	12	—	—
4 B T.I.A	8,200 8,600	1 5	54 57	3 2	0 0	37 26	5 10	474 489	14.4 15.0	43.8 45.7	24.2 27.2	23 27	14 18	321 307	0.6 0.8	0.5 0.5	7 8	(—) —	(±) —
5 B Y.T.A	4,900 3,800	13 6	52 48	1 2	— 1	22 33	—	435 430	12.1 12.1	38 37.6	34.9 29.4	22 18	14 11	157 192	0.3 0.4	0.6 0.8	11 11	(—) (—)	(—) (—)
6 B M.M.A	12,900 12,700	0 2	85 61	1 2	0 0	13 27	1 7	476 486	14.0 13.8	41.3 42.4	29.7 31.9	— 10	— 4	— —	— —	— —	— —	— —	— —

B : Before A : After

— : Not tested

た。また、投与前後に喀痰が採取できたものは、その細菌学的検査を行った。

#### IV. 成績

各症例の臨床効果を Table 1 に示した。各症例の経過をみると

**症例 1.** 軽症の気管支拡張症を合併した慢性気管支炎の症例である。昭和 57 年頃より咳嗽、喀痰が持続していた。昭和 61 年 11 月頃から喀痰量が多くなり性状も黄色となったため本剤(400 mg/日)投与した。7 日間で、喀痰量の減少、性状も黄色より白色に改善したため“やや有効”と判定した。

**症例 2.** 陳旧性肺結核、胸膜癒着・肥厚を伴った慢性気管支炎症例である。昭和 58 年頃より咳嗽、喀痰が続いていた。昭和 61 年 10 月頃より喀痰が黄色となり、37.5°C の発熱、軽度の呼吸困難も出現した。中等度の気道感染症の併発と考え、本剤(600 mg/日)を投与した。14 日間の投与により、発熱は平熱となり、喀痰量の減少、喀痰の性状も改善したため“有効”と判定した。

**症例 3.** 昭和 56 年頃より喀痰、咳嗽、労作時の呼吸困難を伴う中等症の慢性気管支炎症例である。昭和 61 年 11 月頃より、喀痰量は多くなり、37.7°C の発熱、喀痰の性状も黄色となったため、中等度の気道感染の併発と考えた。本剤(400 mg/日)の投与を行ったが投与 10 日目に偶然、気胸を併発した。他院での外来通院・安静療法となったため本剤の投与は中止された。自覚症状は若干改善されていたが CRP、赤沈値などの検査所見も含めて判定材料が不十分のため“判定不能”とした。

**症例 4.** 左右両下肺野に中等度の気管支拡張症のみられる症例である。昭和 53 年頃より咳嗽、喀痰が続いていた。昭和 61 年秋より喀痰が増量し、性状も黄色となった。37.4°C の微熱も出現、胸部 X 線写真で右下肺野に肺炎様の浸潤影がみられた。喀痰細菌検査で *Hemophilus influenzae* が検出された。本剤(600 mg/日)を 14 日間投与した。喀痰量は減少、性状の改善、発熱も平熱となった。胸部 X 線写真の肺炎様陰影も消失、また原因菌と考えられた *H. influenzae* も消失した。しかし、CRP、赤沈値の改善が著しくなかったため本剤の臨床的効果は“有効”と判定した。

**症例 5.** 両側上肺野に陳旧性肺結核病巣のみられる症例である。昭和 61 年 10 月、咳嗽の増強、喀痰量の増加を訴えて来院、胸部 X 線写真で左下肺野に淡い肺炎様の浸潤影を認めた。喀痰細菌検査で *Streptococcus pneumoniae* を検出した。本剤(400 mg/日)を投与し

た。投与5日目で喀痰量はやや減少、咳嗽もやや軽快したが喀痰の性状は改善しないため本剤を600 mg/日に増量し、さらに7日間投与した。これによって喀痰の性状も白色となり、胸部X線写真の肺炎様陰影も消失、原因菌と考えられた *S. pneumoniae* も消失、CRPの改善、赤沈値も正常となったため“著効”と判定した。

**症例6.** 肺サルコイドーシスの肺線維症に進展した症例である。労作時の呼吸困難、咳嗽を訴えていたが喀痰の排出はほとんどみられなかった。昭和61年11月に37.5°Cの発熱、黄色の喀痰の出現をみた。胸部X線写真では上葉収縮型の肺線維症で多数のプラを伴っていたが、発熱時の胸部X線写真では左上肺野に不鮮明な淡い肺炎様陰影をみた。しかし、CRP、赤沈などの検査所見は正常値であった。本剤(600 mg/日)の14日間投与により、喀痰量の減少、喀痰性状の改善をみたが、胸部X線写真の肺炎様陰影の有無の判定が困難であったため“やや有効”と判定した。

## V. 副作用

本剤を投薬した全症例において、臨床検査値の異常変動を含めて、副作用の発現はまったくみられなかった(Table 2)。

## VI. 考察

慢性呼吸器疾患を有する患者は肺・気道局所の感染防禦機構および、宿主の抵抗力の減弱のため、呼吸器感染症に遭遇する機会が多い。このような患者では軽症な気道感染が引き金となり、呼吸不全などの重篤な病態に進展することも稀ではなく、外来でこのような患者を診療して行く場合、喀痰量の変化、色調の変化に注意し、早期に治療することが病態の悪化進展を防ぐことになる。

感染症に対する抗生物質の使用は起炎菌の決定後になされるのが望ましいが、現在でも起炎菌の分離・同定は容易でない。特に外来通院中の慢性呼吸器疾患患者では容易なことではなく、起炎菌の決定後では治療におくれをとることもある。慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患患者が外来通院

中に併発する気道感染および肺炎の起炎菌としては *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* が高頻度であるとされており<sup>2)</sup>、これらの菌を考慮しながら、気道感染が軽症な状態で抗生剤を使用することも考慮されねばならない。

外来通院患者では経口用で広いスペクトラムを有し、副作用の少ない抗生剤の使用が望まれる。CTMはすでにグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有する注射剤として広く臨床に使用され高い有用性が報告されている<sup>3)</sup>。先に述べたように、本剤は経口用セフェム系抗生剤であり生体内においてはCTMとして抗菌力を発揮する。今回、外来通院中の慢性呼吸器感染症患者に本剤を使用し、その有効性および安全性について検討した。検討した症例は6例と少なかったが、慢性気管支炎に続発した気道感染症と診断し、本剤の投与によって喀痰の性状が改善するも、気胸を起こしたため判定不能となった1例を除き、著効1例、有効2例、やや有効2例で60%の有効率であり、比較的良好な結果が得られた。また細菌学的効果については、原因菌として2例に検出された *H. influenzae* および *S. pneumoniae* が治療後消失した。本剤によると思われる副作用は認められなかった。今回の成績および本剤の抗菌力からみて、今後、慢性呼吸器疾患患者にみられる気道感染症の外来診療に際し、本剤は安全かつ十分有効性の期待出来る抗生剤になると考えられた。

## 文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy) alkylester prodrugs of cefotiam. *J Antibiot* 40: 81~90, 1987
- 2) 山口恵三他: 呼吸器感染症の起炎菌の分布と変遷。臨床医 9: 2318~2323, 1983
- 3) 土屋皖治, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 竹内真理子, 西 武: 新広域 cephalospolin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 27(S-2): 73~93, 1979

---

## CEFOTIAM HEXETIL FOR RESPIRATORY TRACT INFECTION

SHOSAKU ABE , MASANORI OGASAWARA

NORIO TASHIRO , TSUYOSHI NAKANO and YOSHIKAZU KAWAKAMI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University,  
Kita-14-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

We evaluated cefotiam hexetil (CTM-HE), a new antibiotic for oral administration, in the treatment of 6 cases with respiratory tract infection, bronchitis and pneumonia. CTM-HE was administered orally at a dose of 200 mg two or three time a day for 7 to 14 days.

Clinical response was excellent in 1 case, good in 2 cases, fair in 2 and unknown in 1. There were no poor cases. As to effect on the causative organisms, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* found in 2 cases were eradicated by treatment with CTM-HE. No side effects were observed.

We expect CTM-HE to be a safe and effective drug in the treatment of respiratory tract infections.