

呼吸器感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的研究

平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器内科*

笠置高次・伊藤 進

札幌呼吸器科病院

新経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) は、cefotiam (CTM) のエステル型プロドラッグで、消化管吸収性が高いうえに、抗菌力が既存の経口 cephalosporin より強く、幅広い抗菌スペクトルを示す抗生物質である。

今回は、呼吸器感染症状の明らかな急性気管支炎 2 例、肺炎 2 例、慢性気管支炎増悪 21 例、計 25 症例に本剤を 1 日 300~1,200 mg を経口投与し、臨床効果、安全性および有用性を検討した。

呼吸器感染症 25 例の全体では、著効なく、有効 17 例、やや有効 5 例、無効 3 例で、有効以上の有効率は 68.0%であった。

起炎菌別では、*Haemophilus influenzae* の 5 例中、消失 4 例で、他の 1 例は中止のため不明であった。*Staphylococcus aureus* の 2 例は共に消失した。*Klebsiella pneumoniae*、*Streptococcus pneumoniae* の各 1 例は消失したが、*Klebsiella oxytoca* の 1 例は不変であった。

副作用は、5 日目より下痢が 1 例に認められたが中止後改善された。

投与前中後の臨床検査値 (RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板, GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン) で好酸球, GPT の一過性上昇が各 1 例に認められたが、無処置で 1 週間後正常値にもどった。

以上より、本剤は特徴をもった抗生物質で、安心して使用できる薬剤といえる。

Key words : Cefotiam hexetil, 呼吸器感染症

現在、使用されている経口用 cephalosporin としては、cephalexin, cephaloglycin, cefradine, cefaclor, cefadroxil, cefroxadine, cefatrizine など 7 位置換基の α 位にアミノ基を有する cephalosporin が用いられているが、これらの抗菌スペクトル、抗菌力は必ずしも十分とはいえない。

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基を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経口剤である¹⁾。

本剤の活性体である CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、他の経口 cephem 剤が弱

い抗菌力しか示さない *Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Providencia* 属、*Morganella* 属、*Haemophilus influenzae* にも強い抗菌力を示した。

本剤は経口投与により消化管より吸収され小腸粘膜組織のエステラーゼによりエステル部分が加水分解されて活性体である CTM となり血中に移行し、体内の各組織へ分布される。

健康成人における CTM としての bioavailability は約 60%であり、CTM の血中半減期は約 0.7 時間である。尿中排泄率は投与 24 時間までに投与量の約 40%である。また投与量に比例した血中濃度が得られる。また本剤の毒性試験、一般薬理試験、臨床試験などにより、その安

* 〒060 札幌市中央区北 3 条東 1-1

全性が確認され、臨床的有用性の高いことも報告されてきている^{2,3)}。

今回は、呼吸器感染症に本剤を投与し、臨床効果、安全性および有用性を検討した。

I. 対象と投与方法

昭和61年6月から同年11月までの期間に札幌鉄道病院と札幌呼吸器科病院を受診し、発熱、咳嗽、膿痰、白血球増加、CRP陽性、血沈亢進、胸部X線写真所見から感染が明らかに証明できる呼吸器感染症中、初診時重症で注射用抗菌剤の投与対象と考えられる症例、本治療開始前に抗菌剤が投与され、すでに症状の改善しつつある症例、セフェム系・ペニシリン系抗生剤にアレルギーの既往のある患者、基礎疾患が重篤な症例、妊婦および授乳中の婦人、重篤な肝・腎機能障害患者を除外し、急性気管支炎2例、急性肺炎2例、慢性気管支炎増悪21例の呼吸器感染症計25例を本剤投与の対象とした。対象25症例の背景因子は、性別では男性21例、女性4例と男性が多く、年齢では20歳代2例、30歳代1例、40歳代3例、50歳代6例、60歳代5例、70歳代7例、80歳代1例と高年齢層が多く、最低年齢は23歳で、最高年齢は80歳であった。体重は30kg台2例、40kg台3例、50kg台14例、60kg台5例、70kg以上は1例で50kg台が一番多かった(最低は38kg、最高は70kg)。

合併症は気管支喘息3例、気管支拡張症・サルコイドーシス・じん肺・慢性閉塞性肺疾患・不整脈の各1例計8例に認められたが、全例軽症であった。

投与方法1日300mg1例、600mg9例、1,200mg15例に食後経口投与した。投与期間は2週間が一番多く、最低は6日間、最高は28日間で、最低投与量は4.5g、最高は18.0gであった。

CTM-HEの臨床評価を行うために臨床症状については発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音、全身倦怠、胸痛、呼吸困難などを、臨床検査については胸部X線検査、喀痰菌検査、CRP、血沈、白血球数などを、使用前、7日後、終了後にそれぞれ実施した。

効果判定は、胸部X線所見の変化を中心に、その他に自他覚所見の変化を平賀らによる指標8項目の点数評価⁴⁾で点数化し著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。また安全性についても検討した。有用性は臨床効果と安全性から判定した。

副作用については皮疹、食欲不振、下痢などの自他覚症状の発現の有無と、投与前後に測定したRBC、Hb、Ht、血小板、白血球分画、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニン値の異常変動の有無で判定した。

II. 成績

検討した25症例の概要はTable 1に示した。炎症所見8項目(発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰質、白血球数、CRP、血沈、起炎菌)の指標点数(各項目別に異常を1として加え)を合計し、CTM-HEの投与前と後を比較すると、炎症所見の多い(指標点数の多い)症例ほど改善例が多かった(Table 2)。疾患別では、急性気管支炎の2例中1例は有効、他の1例はやや有効であった。急性肺炎の2例中1例は有効、他の1例は無効であった。慢性気管支炎の21例では著効例はなく、有効15例、やや有効4例、無効2例で、有効以上の有効率は71.4%であった。

呼吸器感染症全体の25症例では著効例なく、有効17例、やや有効5例、無効3例で、有効以上の有効率は68.0%であった。

起炎菌別の効果は *H. influenzae* 5例では4例が消失、1例は副作用のため中止したので不明、*Staphylococcus aureus* の2例は消失、*Klebsiella pneumoniae* の1例は消失、*Klebsiella oxytoca* の1例は不変、*Streptococcus pneumoniae* 1例は消失し、全体の10例中8例が消失、1例が不変、1例が不明であった。

1日の投与量別では300mgの1例は有効、600mgの9例中有効4例、やや有効3例、無効2例、1,200mgの15例中有効12例、やや有効2例、無効1例で、症例数に差があるため有効以上の有効率は600mgで44.4%、1,200mgでは80.0%で、後者が幾分高い有効率であった。

副作用は、No. 13症例で投与5日目より下痢が出現し中止したが、無処置で軽快した。No. 24症例は3日目より37.5~38.0°Cと4日間発熱が持続、本剤による発熱ではなく、病状増悪し本剤無効と考え、他抗生剤にて解熱したので副作用とは考えなかった。

投与前中後に測定した臨床検査ではGPT、好酸球の上昇が各1例(Table 3)認められたが、無処置で1週間後正常値にもどった。

有用度は臨床効果と安全性を組み合わせ判定したが、呼吸器感染症25例中非常に満足はなく、満足17

Table 1-1 Clinical results with cefotiam hexetil

Initial	Sex	Age (yr)	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Pre-chemotherapy	Isolated organisms	Cefotiam hexetil		Bacteriological response	Clinical response	Side effect
								Daily dose (mg)	Administration period (day)			
1	I. T.	F	55	Acute bronchitis	Bronchial asthma	None	<i>H. influenzae</i>	600	15	Eliminated	Good	GPT ↑
2	K. M.	M	56.0	Acute bronchitis	—	None	Normal flora	600	8	Unknown	Fair	—
3	D. Y.	M	61.0	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	None	Normal flora	300	15	Unknown	Good	—
4	N. M.	M	65.0	Chronic bronchitis	Pulmonary silicosis	None	<i>K. oxytoca</i>	600	20	Persisted	Good	—
5	S. I.	M	67.0	Chronic bronchitis	Chronic obstructive lung disease	CDX	<i>H. influenzae</i>	600	15	Eliminated	Good	—
6	H. H.	F	47.5	Chronic bronchitis	—	MDM	Normal flora	600	19	Unknown	Poor	—
7	K. H.	M	61	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	600	20	Unknown	Fair	—
8	N. S.	M	70	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	600	18	Unknown	Fair	—
9	M. M.	M	65	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	600	28	Unknown	Good	—
10	N. T.	M	48.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	15	Unknown	Good	—
11	T. F.	F	53.0	Chronic bronchitis	—	None	<i>S. aureus</i>	1200	14	Eliminated	Good	—
12	N. S.	M	38.4	Chronic bronchitis	—	None	<i>H. influenzae</i>	1200	14	Eliminated	Good	—
13	T. K.	F	46.0	Chronic bronchitis	Sarcoidosis	None	<i>H. influenzae</i>	1200	6	Unknown	Poor	Diarrhea
14	M. M.	M	63.0	Chronic bronchitis	Bronchiectasia	None	<i>K. pneumoniae</i>	1200	15	Eliminated	Good	—
15	I. S.	M	57.0	Chronic bronchitis	—	None	<i>S. aureus</i>	1200	7	Eliminated	Good	—
16	I. K.	M	78	Chronic bronchitis	—	None	<i>H. influenzae</i>	1200	7	Eliminated	Good	—

CDX : Cefadroxil
MDM : Midecamycin

Table 1-2 Clinical results with cefotiam hexetil

Initial	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Pre-chemotherapy	Isolated organisms	Cefotiam hexetil		Bacteriological response	Clinical response	Side effect
								Daily dose (mg)	Administration period (day)			
17 S. M.	M	46	54.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	7	Unknown	Good	—
18 G. I.	M	77	55.0	Chronic bronchitis	Arrhythmia	None	Normal flora	1200	15	Unknown	Good	—
19 T. N.	M	67	56.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	15	Unknown	Good	—
20 O. H.	M	80	56.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	15	Unknown	Fair	—
21 N. T.	M	77	62.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	14	Unknown	Good	—
22 H. M.	M	69	59.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	15	Unknown	Good	—
23 T. S.	M	79	56.0	Chronic bronchitis	—	None	Normal flora	1200	18	Unknown	Fair	—
24 M. H.	M	23	70.0	Acute pneumonia	Bronchial asthma	None	Normal flora	600	6	Unknown	Poor	Eosino ↑
25 O. K.	M	35	53.0	Acute pneumonia	—	None	<i>S. pneumoniae</i>	1200	10	Eliminated	Good	—

Table 2 Inflammatory score of before and after cefotiam hexetil

Before	Inflammatory score								Cases	
	After									
	0	1	2	3	4	5	6	7		8
8	1	2	2	0	0	0	0	0	0	5
7	0	3	3	0	1	1	0	0	0	8
6	0	3	0	1	0	0	0	0	0	4
5	0	1	0	0	1	1	0	0	0	3
4	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3
3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Total	2	10	5	4	2	2	0	0	0	25

Table 3 Laboratory findings before and after administration cefotiam hexetil

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^2$)		Eosino (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K-AU)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	520	474	14.3	13.4	42.9	39.6	96	51	3	4	25.1	24.1	21	38	13	47	9.6	10.5	16	13	0.9	0.9
2	571	568	17.5	17.2	50.7	50.6	124	98	1	0	23.6	22.8	18	20	24	22	286*	316	15.5	16.0	0.8	0.8
3	474	484	16.1	16.3	48.4	47.9	67	72	6	4	21.1	23.8	18	35	10	25	7.8	6.3	16	11	1.1	1.4
4	475	513	14.2	15.7	43.8	46.2	62	59	2	2	23.8	20.7	21	23	13	14	6.9	6.4	11	10	1.2	1.3
5	525	554	15.0	16.5	46.5	48.7	53	56	1	1	18.4	18.0	22	23	9	13	6.5	5.6	14	12	1.2	1.3
6	368	386	12.3	11.8	33.4	35.1	56	67	0	0	25.7	23.8	21	17	16	12	7.1	7.1	11	10	0.7	0.8
7	432	495	13.6	14.2	40.3	41.9	59	74	7	2	18.9	22.4	20	21	15	20	0.9	5.2	13	11	1.3	1.1
8	415	390	13.2	12.5	39.2	36.6	56	48	3	3	30.9	26.4	23	27	18	18	5.2	5.8	12	13	0.9	0.9
9	478	483	15.3	14.7	43.6	43.6	97	62	2	2	19.3	18.2	26	35	20	23	6.1	5.7	10	8	1.1	1.0
10	541	507	16.3	15.5	44.4	44.6	142	60	1	1	29.9	23.6	24	26	28	28	314*	286	20.0	15.5	0.9	0.8
11	432	445	13.9	13.8	44.5	44.8	96	58	1	2	20.8	22.0	26	28	16	20	218*	232	20.0	19.5	1.0	1.0
12	402	397	13.3	12.7	37.9	36.9	92	47	5	1	22.1	37.3	17	19	9	12	128*	117	10.4	16.3	0.9	1.1
13	617	616	12.5	12.3	40.2	39.8	84	62	3	1	40.5	29.7	29	18	15	10	204*	145	6.5	7.5	1.0	0.9
14	496	499	14.2	14.3	48.5	49.2	98	62	0	1	20.6	21.8	26	26	28	20	316*	316	15.5	17.0	0.8	0.9
15	476	468	13.9	13.8	42.4	43.2	98	78	0	1	19.6	21.8	16	18	10	12	216*	218	15	15	0.8	0.9
16	501	498	14.6	14.4	44.9	44.6	112	82	0	0	21.0	22.0	20	18	24	26	216*	252	16	16.5	0.9	0.9
17	449	451	15.4	15.6	45.0	45.4	99	72	0	0	23.4	21.6	16	20	10	16	186*	168	18	15	0.8	0.9
18	371	436	12.3	14.2	35.9	42.2	115	135	3	2	33.6	33.9	16	11	8	10	6.5	6.8	16	14	0.9	0.8
19	423	442	13.6	14.7	42.1	43.3	46	54	0	5	20.9	24.0	27	29	22	29	7.7	9.5	18	17	1.0	1.2
20	437	446	13.8	13.9	40.1	40.8	73	82	4	3	27.0	31.8	27	27	17	19	7.0	7.6	12	11	1.2	1.1
21	528	553	16.0	16.3	46.1	49.8	120	85	0	1	24.0	19.9	21	20	8	10	5.1	6.2	14	13	0.9	1.1
22	420	465	14.5	16.1	42.1	45.4	80	72	4	4	20.4	31.3	26	28	15	20	6.2	7.7	9	15	1.1	1.4
23	479	473	13.9	14.8	42.4	42.2	70	93	3	3	28.0	41.0	17	20	15	17	7.0	6.5	18	18	1.1	1.0
24	525	561	16.5	17.5	47.3	48.0	78	78	9	28	34.9	34.0	21	23	17	16	9.5	10.1	11	11	0.9	1.0
25	512	521	14.3	14.6	46.5	48.0	92	68	1	2	20.6	22.7	21	26	18	24	296*	306	15.5	17.0	0.8	0.9

B : Before A : After * : IU

Table 4 Clinical efficacy of cefotiam hexetil

Disease	Clinical response				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	0	1	1	0	2
Acute pneumonia	0	1	0	1	2
Chronic bronchitis	0	15 (71.4%)	4	2	21
Total	0	17 (68.0%)	5	3	25

例, やや満足 5 例, 不満 3 例で, 満足以上の有用率は 68.0%であった (Table 4)。

III. 考 察

新経口用セフェム剤 CTM-HE は CTM のエステル型プロドラッグである。化学構造は 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基の立体構造に関して, ラセミ体である。

前述したごとく, 本剤は経口投与により消化管より吸収され小腸粘膜組織のエステラーゼによりエステル部分が加水分解されて活性体である CTM となり血中に移行し, 体内の各組織へ分布する²⁾。健康成人に 200 mg および 400 mg 単回投与時の Cmax は 2.45, 4.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC は 5.68, 11.49 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ でそれぞれ dose response が認められ, T_{1/2}はいずれの投与量でも約 0.7 hr であった。

空腹および食後 200 mg 単回投与の比較では, 空腹時の方が Cmax が高く, Tmax は小さく, 吸収性のすぐれていることが認められている。

静注と経口投与での Bioavailability の比較では, AUC po/iv=0.69, 尿中回収量 po/iv=0.61, 筋注と経口投与では AUC po/im=0.63, 尿中回収量 po/im=0.58 で著明な差は認められなかった。

尿中排泄率は投与 24 時間までで投与量の約 40% で, 腎機能障害患者軽症例では問題がないとされている。

本剤の活性体である CTM はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して既存の第一世代経口 cephalosporin に比し強い抗菌力と, 幅広い抗菌スペクトルを示し, methicillin 耐性 *S. aureus* を含む各種細菌によるマウス腹腔感染症, *K. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染症および *Proteus mirabilis* によるマウス尿路感染症においても, 他の経口 cephem 剤より強い防御ないし治療効果を示している²⁾。

本剤の内科領域における全国 34 施設の成績³⁾では投与量は主として 1 日 600 mg 3 分割で, 症状の重症度により増減していた。総投与症例数は 389 例で, 投与期間は 1 週間までの症例が多く, 2 週間を越える症例はまれであった。

389 例中有効以上は 299 例で有効率は 76.9%であった。疾患別にみると咽喉頭炎・扁桃腺炎 28 例中 24 例が有効以上で有効率 85.7%, 急性気管支炎 57 例中有効以上は 47 例で有効率は 82.5%, 肺炎は 71 例中 59 例が有効以上で有効率は 83.1%であった。

慢性呼吸器感染症全体で 196 例中有効以上は 137 例で有効率は 69.9%であったが, 慢性気管支炎のみの 102 例では, 有効以上が 76 例で有効率は 74.5%であった。われわれの例では炎症所見の少ない例(7 例 28%)が多く, その改善例が少ない(4 例 57%)ため, 全体の改善率が低下した。また, 軽症ではあるが長期の難治症例が多かったことも原因している。

呼吸器感染症における 1 日投与量別臨床効果は 200~300 mg の 110 例中の有効率は 82.7%, 400~600 mg の 277 例では有効率が 78.3%であり, 900~1,200 mg の 52 例では 80.8%で, われわれの症例では各投与量群に症例差があり, 投与量を決定できなかった。

分離菌別細菌学的効果では *S. aureus* 2 例が消失しているが全国例での消失率は 82.7%, *S. pneumoniae* 1 例も消失しているが全国例での消失率は 90.5%, *H. influenzae* の 5 例で 4 例が消失しているが全国では 65.8%, *Klebsiella* spp. の 2 例中 1 例が消失しているが全国例では 86.7%で, ほぼ一致していた。

副作用は投与 5 日目より下痢が出現した 1 例のみであった。全国集計 1734 例(検討例数)で消化器症状は 46 例 2.7% (下痢・軟便は 16 例 0.9%), 皮疹などその他の自他覚的症狀は 19 例 1.1%で, 全発現例数は 61 例で発現率は 3.5%と他の抗生剤と差は

認められなかった。

臨床検査値異常は GPT, 好酸球の上昇増加がみられたが, 全国集計で好酸球増多は 16 例で発現率は 1.4%, GPT 上昇は 11 例 1.0% であったが, 全発現例数は 67 例で発現率は 6.0% で, 他の抗生剤と比較して差は認められなかった。

今回われわれは, 呼吸器感染症 25 例に対し, CTM-HE を 1 回 100~400 mg を 1 日 3 回投与し 68.0% の有効率を得た。これは全国集計成績より低い, 他の抗生剤と比較すると優れた成績であった。

また今回の試験で副作用が 1 例, 臨床検査の異常が 2 例に認められたが, CTM-HE は呼吸器感染症に対して有効性および安全性の高い薬剤であるといえる。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) allyl ester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiot.* 40: 81~90, 1987
- 2) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 3) 斎藤 厚, 島田 馨: SCE-2174 の内科領域における評価。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 231, 盛岡, 1987
- 4) 平賀洋明, 菊地弘毅, 中橋 勝: 緑膿菌による難治性慢性呼吸器感染症に対する TOB の点滴静注法の臨床的研究, *J. J. Antibiot.* 34: 1244~1254, 1981

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY INFECTIONS

YOHMEI HIRAGA

Department of Respiratory Diseases,
Sapporo General Hospital of Japanese
National Railways,

Kita-3-jo, Higashi 1-1, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

SHOJI KASAGI and Susumu ITO

Sapporo Respiratory Hospital, Sapporo

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic obtained by esterification of cefotiam (CTM) shows higher antibacterial activity than other oral cephalosporins.

This agent was administered at 300-1,200 mg per day to 25 patients, 2 of whom had bronchitis, 2 pneumonia and 21 acute exacerbation of chronic bronchitis, to evaluate its efficacy and safety.

Clinical response was good in 17 patients, fair in 5 and poor in 3.

Bacteriologically, *Haemophilus influenzae* was eradicated in 4 cases. *Staphylococcus aureus* was eradicated in 2 cases, and *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* in one case each, but *Klebsiella oxytoca* was not.

Concerning side effects, diarrhea, slight elevation of GPT and eosinophilia were observed in one patient each.

From the above results, we conclude that CTM-HE is an effective and useful antimicrobial agent in the therapy of respiratory infections.