

Cefotiam hexetil の臨床的検討

遅野井健・今野保敏・遠藤 到
斎藤三代子・菊田公一・林 茂樹
水戸協同病院内科*

武部和夫
弘前大学医学部第三内科

Cefotiam hexetil (CTM-HE) を肺炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 気管支拡張症 1 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例の計 8 例に投与した。投与方法は 1 日 600 mg 分 3, 毎食後服用とし, 投与期間は 5~18 日間であった。臨床効果は著効 1 例, 有効 6 例, やや有効 1 例で, 有効率は 87.5% であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 武田薬品工業で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で既に市販されている注射用セファロsporin系抗生物質 cefotiam のプロドラッグである。Cefotiam hexetil は cefotiam 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もので, 経口投与により消化管より吸収され腸管粘膜のエステラーゼによりエステル部分が加水分解されて cefotiam となり, 抗菌作用を現すとされている¹⁾。Cefotiam はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有し, 現在市販中の他の経口用セフェム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すとされている²⁾。

Cefotiam hexetil は食事後に投与すると約 60% が cefotiam として吸収され, cefotiam hexetil の 200 mg あるいは 400 mg (cefotiam の力価として表示。以下同じ) 投与で血中 cefotiam 濃度のピーク値はそれぞれ 2.32 $\mu\text{g/ml}$ と 4.31 $\mu\text{g/ml}$ に達するとされている²⁾。Cefotiam hexetil の経口投与で cefotiam の血中濃度が抗菌力を現すのに十分なレベルに上昇することから臨床効果が期待される。そこで著者らは本剤の臨床効果および安全性の検討を行った。

対象および方法

対象は昭和 61 年 9 月より昭和 61 年 12 月に受診した外来および入院の呼吸器感染症患者 8 例 (外来 5 例, 入院 3 例) で, 年齢は 24~73 歳で, 20 歳代 1 例, 30 歳代 1 例, 50 歳代 4 例, 60 歳代 1 例, 70 歳代 1 例と 50 歳代が最も多かった。性別は男性 4 例, 女性 4 例であった。

疾患内訳は肺炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 気管支拡張症の感染 1 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例であった。基礎疾患としては糖尿病, 高血圧および慢性腎盂腎炎, 気管支拡張症が各 1 例にみられた。Cefotiam hexetil の 1 日投与量は 600 mg で, 1 日 3 回毎食後服用させた。投与期間は 5~18 日間で, 7 日以下が 4 例, 8~14 日が 3 例, 18 日が 1 例であった。臨床効果判定は一般症状 (発熱, 咳, 喀痰量・性状, チアノーゼ, 呼吸困難など), 他覚所見 (ラ音など), 白血球数および CRP の改善, レ線所見改善などから著効, 有効, やや有効, 無効に分類した。

臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。臨床効果は肺炎 1 例が有効, 急性気管支炎 4 例では著効 1 例, 有効 3 例, 気管支拡張症 1 例では有効, 慢性気管支炎

*〒 310 水戸市宮町 3-2-7

Table 1 Summary of cases treated with cefotiam hexetil

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Organism		Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effect
								Before	After			
1	H. S.	24 • F	Pneumonia	Mild	(-)	200 × 3	7	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Reduced	(-)
2	T. K.	54 • M	Acute bronchitis	Moderate	Diabetes mellitus	200 × 3	7	N. F.	N. F.	Excellent	Unknown	(-)
3	M. O.	51 • F	Acute bronchitis	Mild	(-)	200 × 3	5	N. F.	(-)	Good	Unknown	(-)
4	T. I.	56 • F	Acute bronchitis	Mild	(-)	200 × 3	7	N. F.	(-)	Good	Unknown	(-)
5	A. M.	35 • M	Acute bronchitis	Mild	Hypertension Chronic pyelonephritis	200 × 3	8	N. F.	(-)	Good	Unknown	(-)
6	K. I.	73 • M	Bronchiectasis + infection	Moderate	Bronchiectasis	200 × 3	14	<i>S. pneumoniae</i>	N. F.	Good	Eradicated	(-)
7	T. N.	58 • M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	200 × 3	14	N. F.	N. F.	Good	Unknown	(-)
8	K. T.	64 • F	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	200 × 3	18	N. F.	N. F.	Fair	Unknown	(-)

N. F. : Normal flora

の急性増悪2例では有効1例、やや有効1例であり、有効以上の有効率は87.5%であった。起炎菌と推定されたものは、肺炎例で *Klebsiella pneumoniae* が1株、気管支拡張症例で *Streptococcus pneumoniae* 1株であった。*K. pneumoniae* は本剤投与により減少したものの投与後にも残存したが、*S. pneumoniae* は消失した。

本剤投与時の副作用は認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値をTable 2に示した。本剤投与により検査値の異常を示した例は認められなかった。

考 察

Cefotiam hexetil は既に市販されている第二世代のセファロsporin系抗生物質 cefotiam のプロドラッグで、cefotiam の4位 carboxyl 基を1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) 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もので、経口投与により消化管より吸収され、腸管粘膜のエステラーゼにより脱エステル化され cefotiam として血中に入るとされている。本剤の吸収におよぼす食事の影響を検討した結果は、血中濃度のピーク値は空腹時の方が食後より高いが、AUCは同じであり吸収率は差がない。Cefotiam hexetil 200 mg (cefotiam 換算力価、以下同じ) および400 mg を食後投与するとそれぞれの血中濃度ピークは1.34時間後に2.32 $\mu\text{g/ml}$ および1.38時間後に4.31 $\mu\text{g/ml}$ であったとされている²⁾。

Cefotiam hexetil の抗菌力は cefotiam そのものの抗菌力であり、cefotiam の抗菌スペクトルは広く、グラム陽性および陰性の多くの菌種に抗菌作用を有し、これまで経口用セファロsporin剤で効果の期待できなかった *Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Providencia* 属、*Morganella* 属、*H. influenzae* にも強い抗菌力を有するといわれているので cefotiam hexetil の臨床効果も期待しうるものである。

本剤の全国的研究では内科領域感染症に対する有効率は咽喉頭炎84.6%、扁桃炎86.7%、急性気管支炎82.5%、肺炎83.1%、慢性気道感染症69.9%、尿路感染症86.1%で全体では76.9%の高い有効率を示している³⁾。著者らの呼吸器感染症への使用では有効率が87.5%と、全国成績とほぼ同じく高い有効率を示した。

Table 2 Laboratory findings before and after cefotiam hexetil treatment

Case No.	RBC (10 ³ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (10 ³ /mm ³)		Eosino. (%)		Platelet (10 ³ /mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		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	503	498	14.3	13.9	42.6	42.0	10.3	6.6	0	1	26.5	29.2	12	14	5	5	6.1	4.1	10	9	0.89	0.93
2	439	429	15.2	14.7	42.9	40.9	12.6	7.9	0	1	29.3	26.8	18	18	14	16	8.6	8.6	11	10	0.84	0.83
3	488	550	14.9	17.0	43.8	48.6	6.2	5.2	1	0	23.3	23.4	18	30	15	24	5.7	6.9	14	18	0.87	0.97
4	406	382	13.6	12.3	39.1	36.8	7.5	5.1	0	5	17.2	21.9	10	12	13	14	4.4	5.0	14	12	0.93	0.88
5	465	471	14.9	15.1	42.6	43.2	14.5	6.2	1	1	19.3	16.0	13	15	10	11	6.0	5.7	10	11	1.06	1.02
6	370	357	11.5	11.2	35.5	33.8	13.0	4.9	0	3	18.5	25.9	24	16	10	9	5.8	7.5	29	22	1.35	1.34
7	414	442	13.7	14.5	40.9	43.3	10.8	5.3	0	2	26.9	29.8	29	32	9	16	5.2	6.2	6	13	0.92	1.04
8	457	470	14.4	15.1	44.7	46.0	10.1	6.4	1	0	24.3	29.6	14	14	7	8	8.5	7.7	16	14	0.92	0.82

B: Before A: After

副作用は、全国的研究では観察例数 1734 例での発現例数は 61 例、発現率は 3.5% であった。症状別では消化器症状が最も多く 2.7% であり、その主なものは下痢・軟便 0.9%、胃痛・腹痛 0.4%、嘔気 0.3%、嘔吐 0.3%、胃部不快感 0.2%、口内炎 0.2%、胸やけ、食欲不振、便秘が各 0.1% であった。アレルギー症状としては、皮疹が 0.5% に認められた。臨床検査値異常の出現率の多いものは好酸球増多 1.4%、GOT・GPT 上昇 1.8%、GPT 上昇 1.0%、GOT 上昇 0.4% であり、他剤に比べて特に多いものはなかった^{3,4,5)}。著者らが検討した症例では副作用・臨床検査値異常ともに認められなかった。

以上 cefotiam hexetil は経口用セファロスポリン系抗生物質として臨床効果がすぐれ、副作用・臨床検査値異常も少なく、すぐれた経口用抗生剤と考えられた。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of Cefotiam. *J. Antibiotics*. 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) 熊澤浄一, 守殿貞夫: SCE-2174 の泌尿器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 232, 盛岡, 1987
- 5) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外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 233, 盛岡, 1987

CLINICAL STUDY ON CEFOTIAM HEXETIL

TAKESHI OSONOI, YASUTOSHI KONNO, ITARU ENDO,
MIYOKO SAITO, KOHICHI KIKUTA, SHIGEKI HAYASHI

Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital, 3-2-7 Miya-machi, Mito 310, Japan

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki

A total of 8 patients, consisting of 1 with pneumonia, 4 with acute bronchitis, 1 with bronchiectasis, and 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis, were given 600 mg daily of oral cefotiam hexetil (CTM-HE) in 3 divided doses post prandium for 5-18 days. The response to the medication was excellent in 1, good in 6 and fair in 1, with an efficacy rate of 87.5%.

No adverse reactions or any abnormal changes in laboratory tests were observed.