

## Cefotiam hexetil に関する基礎的, 臨床的検討

野末則夫・上田雄一郎・芳賀敏昭・村岡 啓

斧 康雄・西谷 肇・宮下英夫

帝京大学医学部 第二内科\*

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質 cefotiam hexetil について基礎的, 臨床的検討を行なった。

本薬の臨床材料分離株に対する抗菌力測定では, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. のグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し, cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) より優れた抗菌力を有していた。*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しても, 他剤より優れていた。

臨床的に急性気管支炎 3 例, 急性膀胱炎 2 例, 急性扁桃炎 1 例に投与した。成績は有効 5 例, 無効 1 例であった。

副作用としては悪心, 嘔吐, 下痢, 軽いめまいを各 1 例に認め, 臨床検査値異常として, 血小板の減少を 1 例に認めた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 臨床分離株感受性, 内科感染症,

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, すでに臨床使用されている広域性注射用セファロsporinの 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経口薬である。化学構造式を Fig. 1 に示す。

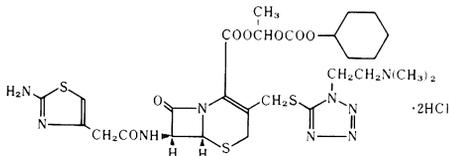


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

CTM-HE 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, 血中へ移行し抗菌力を発揮する。その抗菌力はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して従来の経口用セファロsporin系薬に比して強い抗菌力を有する。

今回, 我々は, この新抗生物質について基礎的および臨床的検討を行ない, 若干の知見を得たので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus* 20 株, *Staphylococcus epidermidis* 13 株, *Escherichia coli* 19 株, *Klebsiella* spp. 20 株に対する CTM-HE の最小発育阻止濃度 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法で測定した (接種菌数は  $10^6$  cell/ml)。同時に cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) についても同様に測定し, 相互の MIC の比較を行なった。

## 2. 成績

*S. aureus* 20 株に対する CTM-HE の MIC の分布は, 0.4~100  $\mu\text{g/ml}$  以上の範囲にあり, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株は 5 株にすぎなかったが, CEX, CCL ではほとんど 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, この 2 薬よりも若干優れていた (Fig. 2~Fig. 4)。

*S. epidermidis* 13 株に対する CTM-HE の MIC は 2 峰性に分布し, それぞれ 0.8  $\mu\text{g/ml}$  と 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め, CEX では 3.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め, CCL では 2 峰性に分布し, 3.2  $\mu\text{g/ml}$  と 25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認めており, この 2 薬よりも優れ

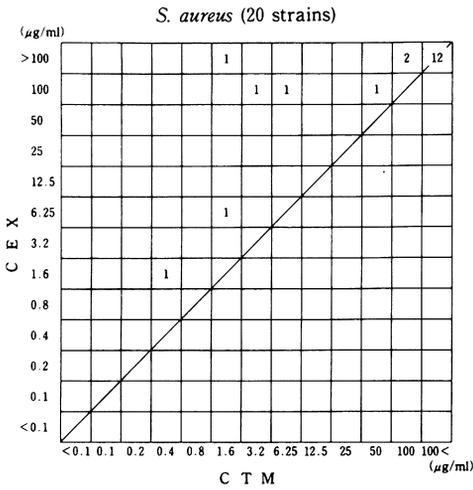


Fig. 2 Correlogram between cefotiam and cephalixin  
CTM : cefotiam, CEX : cephalixin

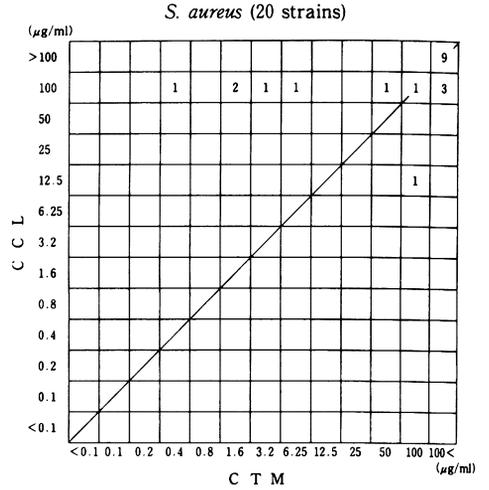
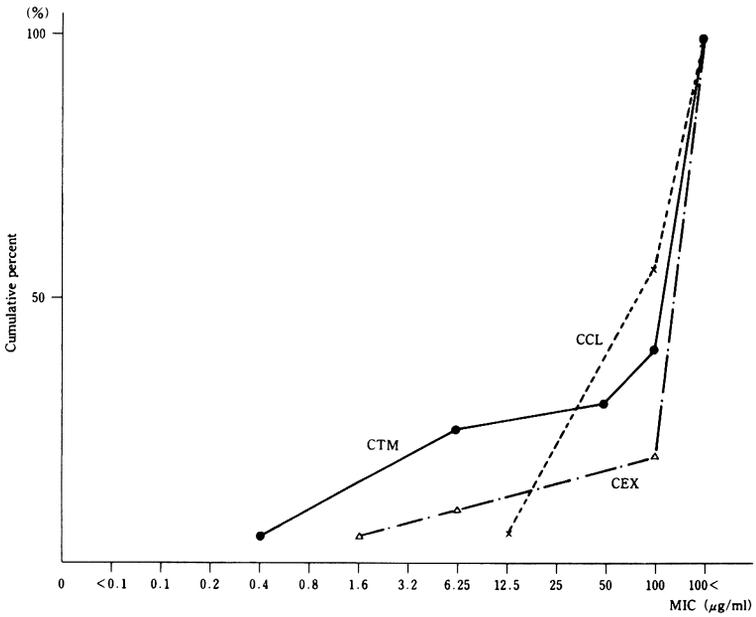


Fig. 3 Correlogram between cefotiam and cefaclor  
CTM : cefotiam, CCL : cefaclor



Drugs	MIC (µg/ml) distribution												
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTM				1		2	1	1			1	2	12
CEX						1		1				2	16
CCL									1			10	9

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Staphylococcus aureus* (20 strains)  
CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CCL : cefaclor

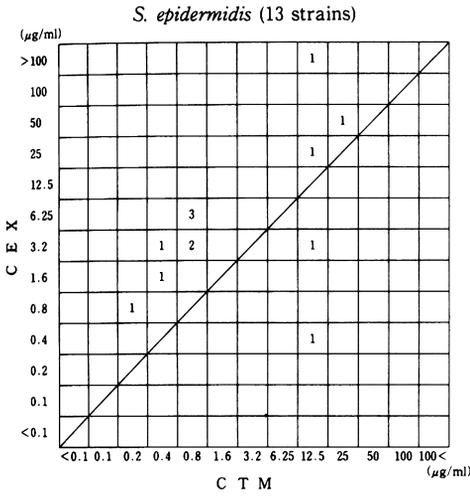


Fig. 5 Correlogram between cefotiam and cephalixin  
CTM: cefotiam, CEX: cephalixin

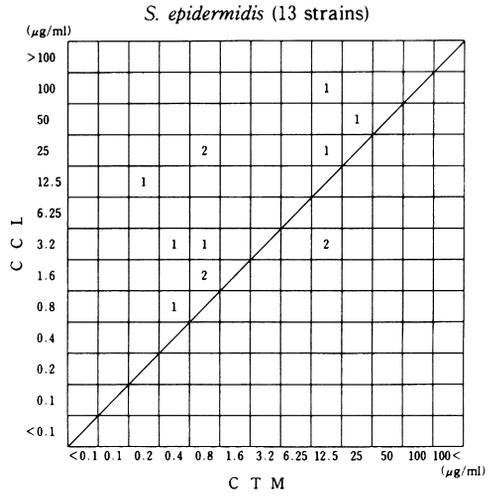
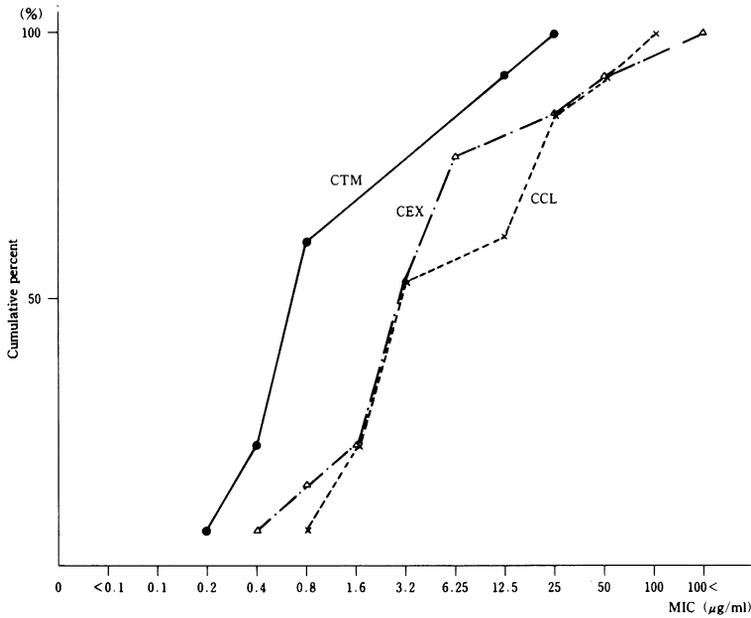


Fig. 6 Correlogram between cefotiam and cefaclor  
CTM: cefotiam, CCL: cefaclor



Drugs	MIC (µg/ml) distribution												
	<math><0.1</math>	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTM			1	2	5				4	1			
CEX				1	1	1	4	3		1	1		1
CCL					1	2	4		1	3	1	1	

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Staphylococcus epidermidis* (13 strains)  
CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CCL: cefaclor

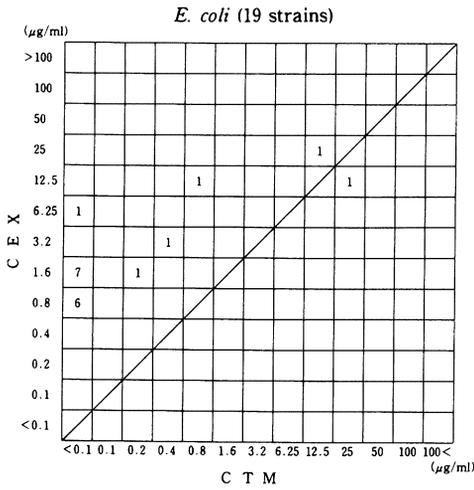


Fig. 8 Correlogram between cefotiam and cephalixin  
CTM : cefotiam, CEX : cephalixin

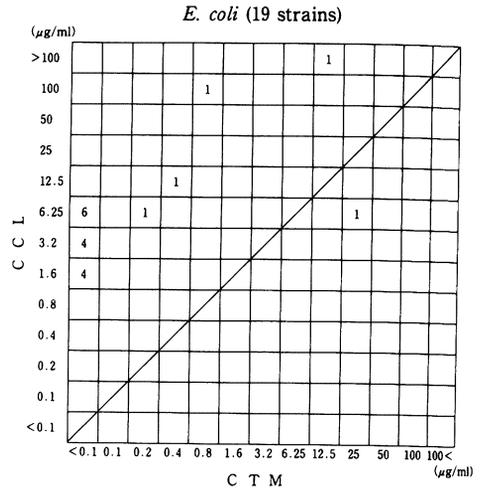
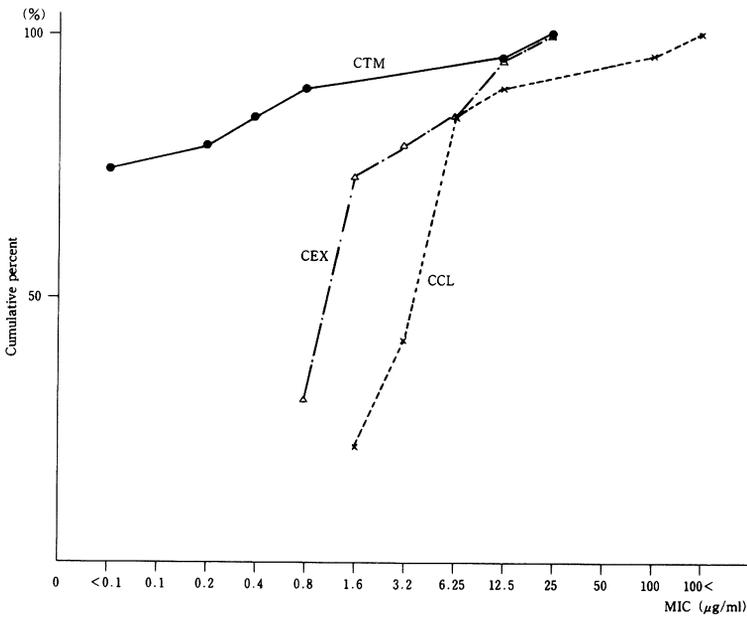


Fig. 9 Correlogram between cefotiam and cefaclor  
CTM : cefotiam, CCL : cefaclor



Drugs	MIC (µg/ml) distribution												
	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTM	14		1	1	1				1	1			
CEX					6	8	1	1	2	1			
CCL						4	4	8	1			1	1

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Escherichia coli* (19 strains)  
CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CCL : cefaclor

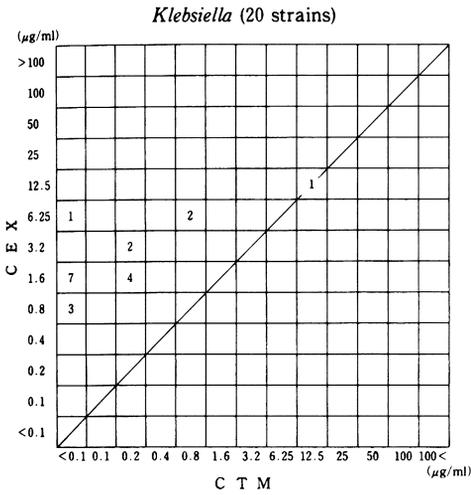


Fig. 11 Correlogram between cefotiam and cephalixin  
CTM : cefotiam, CEX : cephalixin

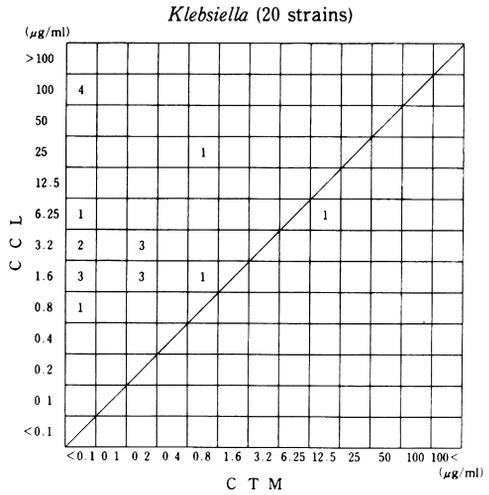
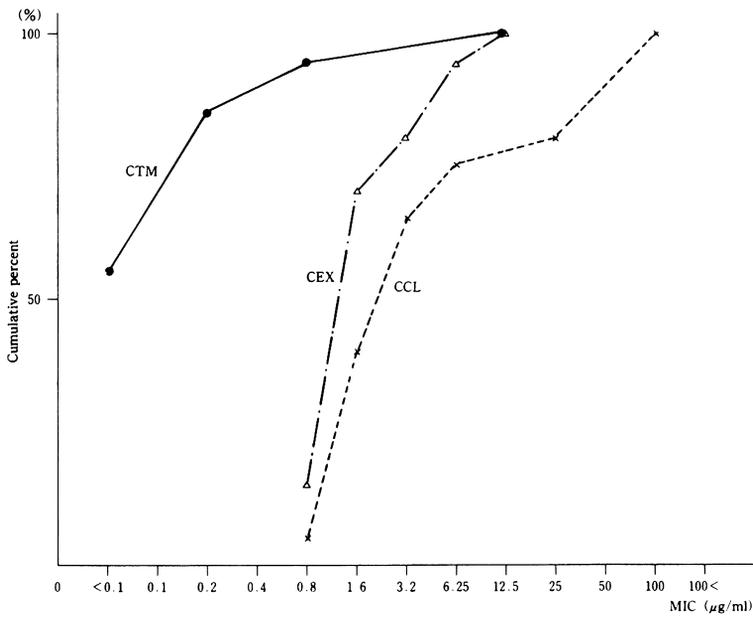


Fig. 12 Correlogram between cefotiam and cefaclor  
CTM : cefotiam, CCL : cefaclor



Drugs	MIC (µg/ml) distribution											
	<math><0.1</math>	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.25	12.5	25	50	100<
CTM	11		6		2				1			
CEX					3	8	1	1	2	1		
CCL					1	7	5	2		1		4

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Klebsiella*. (20 strains)  
CTM : cefotiam, CEX : cefalexin, CCL : cefaclor

ていた (Fig. 5~Fig. 7)。

*E. coli* 19株に対する CTM-HE の MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  から 25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、しかもそのほとんどが 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、CEX, CCL と比較した場合、はるかに優れた抗菌力を示した (Fig. 8~Fig. 10)。

*Klebsiella* spp. 20株に対する CTM-HE の MIC は、19株が 0.8  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、そのうち 11株が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり、CEX, CCL と比較した場合ははるかに優れた抗菌力を示した (Fig. 11~Fig. 13)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

対象とした患者は、女性 4例、男性 2例で年齢の分布は 32歳から 75歳であった。疾患別では、急性気管支炎 3例、急性膀胱炎 2例、急性扁桃炎 1例の計 6例である。

投与方法は経口投与で、1回 100 mg を 1日 3回投与例が 2例、1回 200 mg 1日 3回投与が 4例であり、4日間から 9日間投与した。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学および臨床検査成績などより主治医が総合判断し、著効、有効、やや有効、無効の 4段階に分類した。

### 2. 成績

臨床的には有効 5例、無効 1例であった。細菌学的には、1回 100 mg 投与例では起炎菌と推定された株は除菌されておらず、1回 200 mg 投与例では、起炎菌の菌数の減少と菌交代を認めた。

Table 1 に各症例の概要を示したが、各症例について説明する。

**症例 1.** 35歳、女性。発熱、咳、膿性痰を主訴に来院。喀痰培養で *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* を検出。急性気管支炎と診断し、CTM-HE を 1回 100 mg 1日 3回投与にて解熱。投与終了後、*H. influenzae* は残存したが臨床症状改善し、有効と判定した。

**症例 2.** 67歳、男性。咳、膿性痰を主訴に来院。喀痰培養にて *S. aureus* を検出。急性気管支炎と診断し、CTM-HE を 1回 100 mg 1日 3回投与を 7日間施行するも、臨床症状に変化なく、喀痰培養にても *S. aureus* は除菌されておらず無効とした。

**症例 3.** 32歳、女性。微熱、激しい咳、膿性痰を主訴に来院。白血球数 10100, CRP (5+) と強い炎症所見を

認めた。胸部 X線上、明らかな肺炎所見は認めず、急性気管支炎と診断し、CTM-HE を 1回 200 mg 1日 3回投与にて翌日解熱。しかし投与 4日目に嘔吐、下痢の消化器症状出現し、患者が内服中止。1週後の検査で白血球数の改善、CRP の改善を認め有効と判定した。

**症例 4.** 32歳、男性。急性扁桃炎にて入院。入院中 cefazolin (CEZ) 使用するも無効。CTM の点滴静注に変更して解熱。この時点で、仕事の関係上退院。退院時、咽頭痛、扁桃腫大を認め、CRP、血沈等の検査成績は完全に正常化していなかったため、以後本薬の経口投与にて経過観察した。その後血沈、CRP の改善を認め、又、咽頭痛などの自覚症状も改善したため有効と判定した。

**症例 5.** 75歳、女性。肝硬変、糖尿病にて通院中であったが、膀胱炎症状出現し尿培養で *E. coli* を検出。CTM-HE の投与にて自覚症状の改善、起炎菌の減少を認め有効と判定した。

**症例 6.** 42歳、女性。脳出血後遺症にてリハビリ中に膀胱炎発症 (カテーテル非留置)。尿培養にて *Klebsiella* を検出。CTM-HE の投与により、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代しているが、臨床症状改善し有効と判定した。

### 3. 副作用

症例 3 で悪心、嘔吐、下痢の消化器症状を認め、症例 4 で軽度のめまい感を認めたが、内服中止により軽快した。

本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。症例 4 で血小板の減少、GOT, GPT の上昇を認めるが、基礎疾患に慢性肝炎があり、外来通院中にこれぐらいのデータの変動は時々認めており、本剤との関係はあまり明確ではない。症例 6 で血小板の減少を認めたが、投与前には常に 25~30 万/mm<sup>3</sup> であったが投与後 15.9 万/mm<sup>3</sup>、投与中止にて再び約 20 万/mm<sup>3</sup> に回復している。本剤との関係があると思われる。

## III. 考 案

CTM-HE は、注射用セファロスポリンである CTM をエステル化することにより、消化管吸収性を高め、経口剤として使用可能にした薬剤である。現在、経口用セファロスポリン系薬は数種類発売されているが、その抗菌スペクトル、抗菌力は充分とはいえなかった。

CTM-HE は小腸で加水分解され、CTM として血中に移行し抗菌力を発揮する。注射用 CTM は臨

Table 1 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose and Duration	Organism isolated	Clinical course			Clinical effect	Side effect
						CRP	ESR	WBC		
1	35	F	Acute bronchitis	100 mg × 3 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>Enterobacter</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	+ ↓ ±	6 ↓ 5	5600 ↓ 5200	Good	—
2	67	M	Acute bronchitis	100 mg × 3 × 7	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella</i>	— ↓ —	9 ↓ 10	6300 ↓ 6300	Poor	—
3	32	F	Acute bronchitis	200 mg × 3 × 4	N.T.	5+ ↓ ±	48 ↓ 39	10100 ↓ 7600	Good	Nausea Vomiting Diarrhea
4	32	M	Acute tonsillitis Chronic hepatitis	200 mg × 3 × 7	Normal flora ↓ N.T.	2+ ↓ —	29 ↓ 3	6100 ↓ 4200	Good	Vertigo
5	75	F	Cystitis Liver cirrhosis Diabetes mellitus	200 mg × 3 × 7	<i>E. coli</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ↓ <i>E. coli</i> 1.1 × 10 <sup>2</sup>			6800 ↓ 6200	Good	—
6	42	F	Cystitis Cerebral hemorrhage	200 mg × 3 × 9	<i>Klebsiella</i> 2 × 10 <sup>6</sup> ↓ <i>E. faecalis</i> 3 × 10 <sup>3</sup> <i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 <sup>2</sup>	+ ↓ —		4800 ↓ 3200	Good	Platelet ↓

N.T.: Not tested

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with cefotiam hexetil

No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC	Eosino. (%)	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (7~21IU)	GPT (4~17IU)	Al-P (100~280IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	464	13.9	5600	2	32.1	11	10	212	13.0	0.7
	A	426	13.0	5200	2	33.6	15	12	217	18.6	0.8
2	B	481	15.1	6300	5	24.1	15	10	160	13.6	0.9
	A	449	14.2	6300	6	24.8	16	10	147	12.6	1.0
3	B	456	12.5	10100	5	32.3	10	6	133	11.6	0.6
	A	453	12.4	7600	9	26.3	11	8	120	10.1	0.6
4	B	447	13.1	6100	6	23.9	38	64	150	10.7	0.8
	A	495	15.0	4200		12.4	73	128	166	11.8	0.8
5	B	434	12.2	6800	3	16.9	47	40	148	22.3	1.0
	A	436	11.9	6200	2	16.5	50	37	136	19.3	1.0
6	B	441	13.9	4800	2	33.0	14	12	97	8.9	0.5
	A	431	13.6	3200	3	15.9	15	14	127	15.9	0.6

B: Before treatment

A: After treatment

床に登場して数年を経過しているが、その抗菌力には定評があり安全性も確認されている。本剤は $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり<sup>2)</sup>、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有している。今回、我々の検討でも内科領域でよく経験される臨床分離株の *E. coli*, *Klebsiella* spp. に対して、比較した薬剤の CEX, CCL より数段優れた抗菌力を示し、他施設の報告と同様に本剤の優れた抗菌力が証明された。グラム陽性菌である *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC をみると、*S. aureus* では耐性株が多く認められたが、その割合は CEX, CCL よりも少なく、*S. epidermidis* では1~2段階優れていた。グラム陽性菌に対する抗菌力は充分とは言い難いが、菌の種類、株数が少なく、今後これらの点を含めて検討を重ねたい。

臨床的にも症例数は少ないが有効率は80%以上であり、副作用に関しては消化器症状、めまいが認

められたが重篤なものはなく、その安全性に関しては他施設での動物による各種毒性試験、一般薬理試験で確認されており、CTM-HE は安全性の高い薬剤と考えられた。以上の結果から、CTM-HE はその抗菌力および臨床的有効性、安全性より内服剤としての有用性が期待されると考えられたが、今回我々の検討では症例数が少なく、投与量が1日100 mg と200 mg の3回投与のみであり、投与量、投与回数の増減など、今後さらに症例数を増やして検討していきたい。

## 文 献

- 1) 横田 健, 斉藤 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
- 2) 小比木研二: Cefotiam の $\beta$ -lactamase に対する態度および細菌細胞外膜透過性。Chemotherapy 27: 94~105, 1979

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL

NORIO NOZUE, YUICHIRO UEDA  
TOSHIAKI HAGA, AKIRA MURAOKA,  
YASUO ONO, HAJIME NISHIYA and  
HIDEO MIYASHITA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University,  
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We performed laboratory and clinical studies on a new oral cephalosporin antibiotic, cefotiam hexetil (CTM-HE).

*In vitro* antibacterial activity of CTM-HE was evaluated in comparison to cephalexin (CEX) and cefaclor (CCL), using clinically isolated strains of Gram-negative and-positive bacteria.

The antibacterial activity of CTM-HE was stronger than those of CEX and CCL against *Escherichia coli* and *Klebsiella* but only slightly effective against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*.

This antibiotic was administered to 6 patients, 3 with acute bronchitis, 2 with acute cystitis and 1 with acute tonsillitis.

The clinical efficacy of CTM-HE was good in 5 cases and poor in 1.

As to side effects, nausea, vomiting and diarrhea were noted in 1 case, and transient dizziness and thrombocytopenia in 1 case each.