

呼吸器感染症における Cefotiam hexetil の検討

中田紘一郎・野口昌幸・中谷龍王

蝶名林直彦・中森祥隆・谷本普一

虎の門病院呼吸器科*

杉 裕子

虎の門病院細菌検査室

Cefotiam のエステル型プロドラッグである経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) を呼吸器感染症 15 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は急性肺炎 1 例、気道・中間領域感染症 14 例であり、臨床効果は有効 8 例、やや有効 2 例、無効 5 例で、有効率は 53% であった。細菌学的効果は、*Haemophilus influenzae* 4 株は、2 株消失、2 株不変、*Branhamella catarrhalis* 2 株は消失、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株は不変、*Streptococcus pneumoniae* 2 株は不明であり、不明の 2 株を除く 8 株では 4 株消失、4 株不変で消失率 50% であった。

副作用として GPT の軽度上昇を 1 例に認めたが、投与終了後正常化した。

Key words : Cefotiam hexetil, 呼吸器感染症, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は注射用セファロスポリン cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基のエステル化により、消化管吸収性を高めた経口剤である。本剤は経口投与後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を有する CTM として吸収される。

CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有し、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* にも強い抗菌力を持つ。

今回、この CTM-HE を呼吸器感染症に使用したので報告する。

I. 対象患者

対象は 1986 年 8 月から 12 月までに当科を受診した 28 歳から 83 歳まで (平均年齢 61.7 歳) の男性 9 名、女性 6 名、計 15 名である。

疾患の内訳は、急性肺炎 1 例、気道・中間領域感

染症 14 例で、基礎疾患は、気管支拡張症 5 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支喘息 2 例、肺線維症 1 例、肺気腫症 1 例、中葉症候群 1 例である。

検出菌として、*Streptococcus pneumoniae* が 2 例から、*Branhamella catarrhalis* が 2 例から、*H. influenzae* が 4 例からそれぞれ分離され、*Escherichia coli* と *Pseudomonas aeruginosa* の複数菌検出例が 1 例である。

II. 研究方法

CTM-HE を 1 日 300~600 mg、分 3 で経口投与した。投与期間は 6~15 日、平均 11.3 日、総投与量は 1.8~8.4 g、平均 5.8 g であった。

効果判定は 1 日痰量、臨床所見ならびに血沈、CRP、白血球数などの検査所見、菌の消長、胸部 X 線所見を総合して行い、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分け判定した。

急性肺炎では胸部 X 線陰影の消失ないし改善を、気道感染では 1 日痰量の減少、痰中細菌の消失ないし減少を特に重視した。

Table 1 Clinical efficacy of cefotiam hexetil

Case	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism		MIC (10 ⁶ , μg/ml)	Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings
							Before	After		Clinical	Bacterio- logical		
1	Y. N.	57 M	Pneumonia	200 × 3	12	7.0	—	—	—	Fair	Unknown	—	—
2	O. M.	83 M	R.T.I. Bronchiectasis	200 × 3	15	8.4	<i>B. catarrhalis</i> N. F.	a few	—	Good	Eradicated	—	—
3	M. T.	59 M	R.T.I. Bronchiectasis	200 × 3	7	4.2	N. F. N. F.	+	—	Poor	Unknown	—	—
4	K. M.	63 F	R.T.I. Bronchiectasis	200 × 3	14	8.4	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> N. F.	## ## ## ##	— 0.1 >100	Poor	Persisted	—	—
5	S. A.	65 M	R.T.I. Bronchiectasis	200 × 3	14	8.4	N. F. <i>H. influenzae</i> N. F.	## +	—	Poor	Replaced	—	—
6	M. K.	53 F	R.T.I. Bronchiectasis	200 × 3	12	6.6	N. F.	—	—	Fair	Unknown	—	—
7	T. S.	28 M	R.T.I. Bronchial asthma	100 × 3	6	1.8	<i>H. influenzae</i> N. F.	## +	—	Good	Eradicated	—	GPT ↑
8	A. H.	72 F	R.T.I. Bronchial asthma	200 × 3	8	4.2	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> N. F.	## ## ##	0.78	Poor	Persisted	—	—
9	K. W.	60 F	R.T.I. Chronic bronchitis	100 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> N. F.	## a few	—	Good	Eradicated	—	—
10	K. N.	66 M	R.T.I. Chronic bronchitis	100 × 3	8	2.2	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> N. F.	## +	0.78	Good	Persisted	—	—
11	K. K.	77 M	R.T.I. Diffuse panbronchitis	200 × 3	15	8.4	<i>B. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i> N. F.	## + +	0.78 0.05	Poor	Replaced	—	—
12	K. W.	54 F	R.T.I. Diffuse panbronchitis	200 × 3	15	8.4	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	## +	—	Good	Unknown	—	—
13	S. H.	63 M	R.T.I. Pulmonary fibrosis	200 × 3	11	6.0	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	## +	0.1	Good	Unknown	—	—
14	N. I.	81 M	R.T.I. Pulmonary emphysema	100 × 3	11	3.2	N. F.	+	—	Good	Unknown	—	—
15	R. O.	44 F	R.T.I. Middle lobe syndrome	200 × 3	14	8.2	N. F.	##	—	Good	Unknown	—	—

R.T.I. : Respiratory tract infection

N. F. : Normal Flora

Table 2 Clinical efficacy of cefotiam hexetil

Diagnosis	Underlying disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia		1			1		0
R.T.I.	Bronchiectasis	5		1	1	3	20.0
	Bronchial asthma	2		1		1	50.0
	Chronic bronchitis	2		2			100
	Diffuse panbronchiolitis	2		1		1	50.0
	Pulmonary fibrosis	1		1			100
	Pulmonary emphysema	1		1			100
	Middle lobe syndrome	1		1			100
	Subtotal	14		8	1	5	57.1
	Total	15		8	2	5	53.3

R.T.I. : Respiratory tract infection

Table 3 Correlation between clinical isolates and clinical effect

Isolated organism	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. pneumoniae</i>	2		2		
<i>B. catarrhalis</i>	2		1		1
<i>H. influenzae</i>	4		3		1
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1				1
Total	9		6		3

Table 4 Bacteriological effect of cefotiam hexetil

Isolated organism	No.	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown
<i>S. pneumoniae</i>	2				2
<i>B. catarrhalis</i>	2	2			
<i>H. influenzae</i>	4	2		2	
<i>E. coli</i>	1			1	
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
Total	10	4		4	2

Ⅲ. 成 績

1. 急性肺炎

急性肺炎 1例は、本剤投与により解熱し、咳・痰も消失したが、胸部X線所見の改善が不十分であり、やや有効とした。この例では TTA を施行したが起炎菌は不明であった。

2. 気道・中間領域感染症

Table 1 に示すように 14 例の気道・中間領域感染症における臨床効果は有効 8 例、やや有効 1 例、無効 5 例で、有効率は 57% であった。

基礎疾患別にみると、気管支拡張症 5 例では有効 1 例、やや有効 1 例、無効 3 例で、有効率 20% であった。気管支喘息 2 例、びまん性汎細気管支炎 2 例では、各々有効 1 例、無効 1 例であった (Table 2)。

検出菌別臨床効果は、9 例で検討可能であったが、*S. pneumoniae* の 2 例は有効、*B. catarrhalis* の 2 例は 1 例有効、1 例無効、*H. influenzae* の 4 例は 3 例有効、1 例無効であった。*E. coli* と *P. aeruginosa* の複数菌が検出された 1 例は無効であり、菌検出例 9 例では有効 6 例、無効 3 例で、有効率は 66.7% であった (Table 3)。

3. 細菌学的効果

H. influenzae 4 株では、2 株消失、2 株不変、*B. catarrhalis* 2 株は消失、*E. coli*、*P. aeruginosa* 各 1 株は不変、*S. pneumoniae* 2 株は不明であり、不明の 2 株を除く 8 株では 4 株消失、4 株不変で、消失率 50% であった (Table 4)。

4. 副作用

1 例 (症例 7) で GPT の軽度上昇を認めたが、他

Table 5 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (K. U.)	S-GPT (K. U.)	Al-P (K. A. U.)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
																		Pro.	Glu.
1	Before	398	13.8	41.7	8200	0	1	72	22	5	24.4	7	7	6.3	1.9	9	1.2		
	After	444	15.3	46.2	10200	0	0	75	19	6		13	10	8.5	0.7	9	1.3		
2	Before	400	12.1	37.0	6400	1	1	57	36	5	24.6	9	5	6.2	0.3	21	1.1		
	After	414	12.7	38.1	5700	0	0	72	24	4	21.2	11	5	6.6	0.7	19	1.0		
3	Before	482	16.5	48.8	9600	0	0	73	25	2	24.9	11	8	4.5	0.5	18	1.2		
	After	478	16.6	48.3	8500	0	1	73	23	3	25.0	13	8	4.2	0.5	17	1.2		
4	Before	350	11.5	35.2	8800	4	1	69	21	6	45.0	10	3	4.9	0.4	17	0.8		
	After	334	10.7	33.3	9700	3	0	67	22	8	40.5	10	4	4.8	0.3	15	0.7		
5	Before	447	13.8	41.0	8000	4	0	54	40	2	19.6	10	6	5.7	0.3	10	1.1		
	After	441	13.9	41.0	7400	6	0	56	31	7	21.2	13	6	5.9	0.4	13	1.1		
6	Before	382	10.5	34.9	14500	0	0	83	13	4	46.6	6	2	6.6	0.4	15	0.7		
	After	394	11.1	36.2	11000	0	0	89	7	4	40.1	9	7	6.1	0.3	15	0.6		
7	Before	518	17.3	48.1	9700	1	1	78	18	2		17	26	4.9	0.9	12	1.1		
	After	495	16.5	46.1	7800	1	1	63	33	2		20	39	4.8	0.5	13	1.1		
8	Before	480	15.5	46.0	9600	2	0	41	54	3	31.3	15	15	4.8	0.4	16	1.1		
	After	425	13.7	41.5	8600	0	0	57	40	3	25.2	16	20	4.2	0.4	14	1.0		
9	Before	445	13.3	39.8	6900	1	1	52	40	6	27.7	7	6	7.6	0.5	13	0.8		
	After	412	12.5	36.4	6300	0	0	58	38	4	25.3	8	5	7.0	0.5	16	0.8		
10	Before	440	14.7	43.0	8000	1	1	76	19	3	30.3	13	8	3.9	0.3	14	0.9		
	After	455	15.1	44.8	6900	4	0	59	28	9	22.5	24	15	4.4	0.5	18	0.8		
11	Before	473	14.9	43.0	10100	0	0	73	18	9	27.5	11	6	9.6	0.6	16	0.9		
	After	482	14.8	43.6	8100	1	0	80	15	4		11	6	7.8	0.6	22	1.0		
12	Before	445	12.7	39.6	6600	0	0	58	39	3	23.4	26	32	6.0	0.4	8	0.9		
	After	455	13.2	40.1	7600	1	1	52	38	8	27.3	29	34	6.6	0.4	10	0.8		
13	Before	486	14.8	44.0	11900	2	0	75	20	3	44.1	10	10	4.9	0.3	15	1.2		
	After	480	14.5	43.6	7300	1	0	65	28	6	43.1	11	11	4.8	0.3	15	1.2		
14	Before	481	15.5	44.2	6600	8	0	48	31	13	23.7	6	3	14.3	0.6	15	1.3		
	After	473	14.8	43.8	5800	5	0	57	33	5	22.8	9	4	12.9	0.4	11	1.3		
15	Before	400	12.2	37.3	6200	2	0	66	24	8	23.0	8	5	3.7	0.5	13	0.8		
	After	404	12.5	37.0	5800	5	0	76	12	7	23.8	9	3	4.3	0.3	12	0.7		

には副作用は認められなかった (Table 5)。

IV. 考 案

CTM-HE は CTM のエステル型プロドラッグであり、生体内では CTM となり抗菌力を発揮する。

CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有し、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, *H. influenzae* にも強い抗菌力を持つ¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症 15 例を対象とし、本剤の臨床効果を検討したが、有効率は 53% であった。

対象例の多くは、繰り返し急性増悪をおこす難治性の気道および中間領域感染症患者であり、すでにペニシリンやセフェム剤の再三の使用経験をもつものが多数含まれるので 53% の有効率は、経口剤の効果としては評価できる成績と考える。

副作用としては、GPT の軽度上昇を 1 例に認めたが、投与終了後正常化した。

文 献

- 1) 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

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOICHIRO NAKATA, MASAYUKI NOGUCHI,
TATSUO NAKATANI, NAOHIKO CHONABAYASHI,
YOSHITAKA NAKAMORI and HIROICHI TANIMOTO

Department of Pulmonary Diseases, Toranomon Hospital, 2-22-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

HIROKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomon Hospital, Tokyo

We evaluated the therapeutic efficacy of cefotiam hexetil (CTM-HE) in the treatment of patients with respiratory tract infections.

The subjects comprised 1 patient with acute pneumonia and 14 with various respiratory tract infections.

Clinical effect was assessed as good in 8 cases, fair in 2 and poor in 5, the efficacy rate being 57%.

Regarding adverse effects, slight transient abnormalities in liver function tests were seen in one case.

We believe cefotiam hexetil to be an effective antibiotic in the treatment of respiratory tract infections.