

## Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的検討

渡辺健太郎・小山 優

東京共済病院内科\*

横沢光博

東京共済病院検査科

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は、武田薬品が開発した広域性注射用 cephalosporin 剤 cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化したものである。本剤は経口内服剤であり、我々は、本剤を用いて若干の基礎的検討をするとともに臨床的検討を行ったので、ここに報告する。

本剤の本体である CTM の抗菌力を、最近臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 各 25 株について、cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), cephalixin (CEX), amoxicillin (AMPC) と比較検討した。CTM は、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対しては最も強い抗菌力を示した。一方、*S. aureus* に対する CTM の抗菌力は AMPC に、また、*H. influenzae* に対しては CCL, AMPC に若干劣っていたが、その他の薬剤に比しては同等かむしろすぐれた抗菌力を示した。

臨床成績は、急性咽頭炎 1 例および扁桃炎 3 例、急性気管支炎 7 例、気管支拡張症 3 例、肺気腫二次感染 1 例、慢性気管支炎 1 例、急性膀胱炎 1 例の 17 例中 15 例有効と満足すべき結果が得られた。細菌学的にも *Pseudomonas aeruginosa*, *E. cloacae* 以外の菌はすべて消失していた。副作用はなく、本剤は中等症までの感染症に対して有用な経口抗生剤と考えられる。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品が開発した広域性注射用 cephalosporin 剤 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剤である<sup>1)</sup>。化学構造式は Fig. 1 の通りである。本剤の活性体である CTM は、

注射用抗生物質として昭和 56 年に市販され現在広く使用されている。

我々は、本経口剤を用いて若干の基礎的検討を加えるとともに臨床的検討を行ったのでここに報告する。

## I. 抗 菌 力

CTM は、市販後すでに 5 年以上を経過しているので、現在の抗菌力について臨床材料分離の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 各 25 株について、cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), cephalixin (CEX), amoxicillin (AMPC) と比較

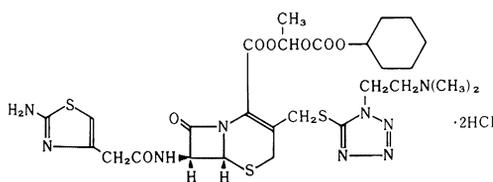
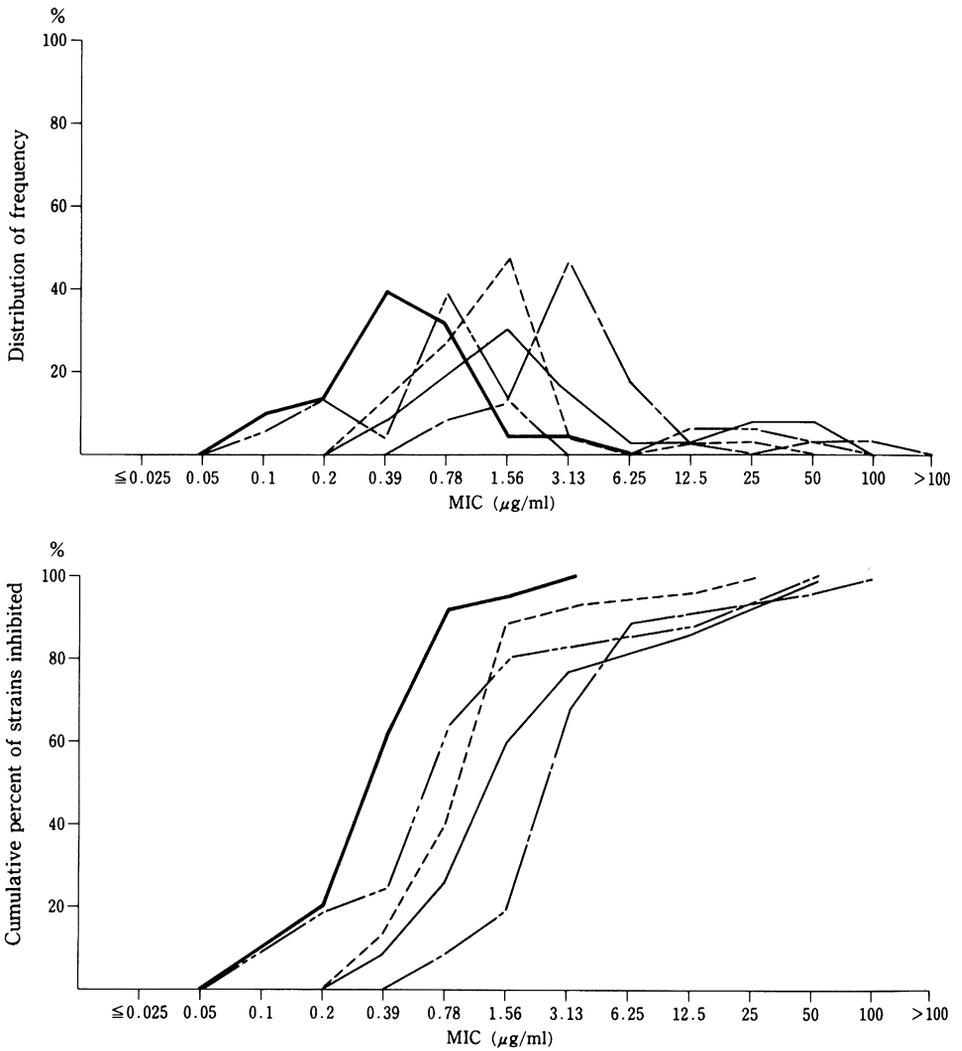


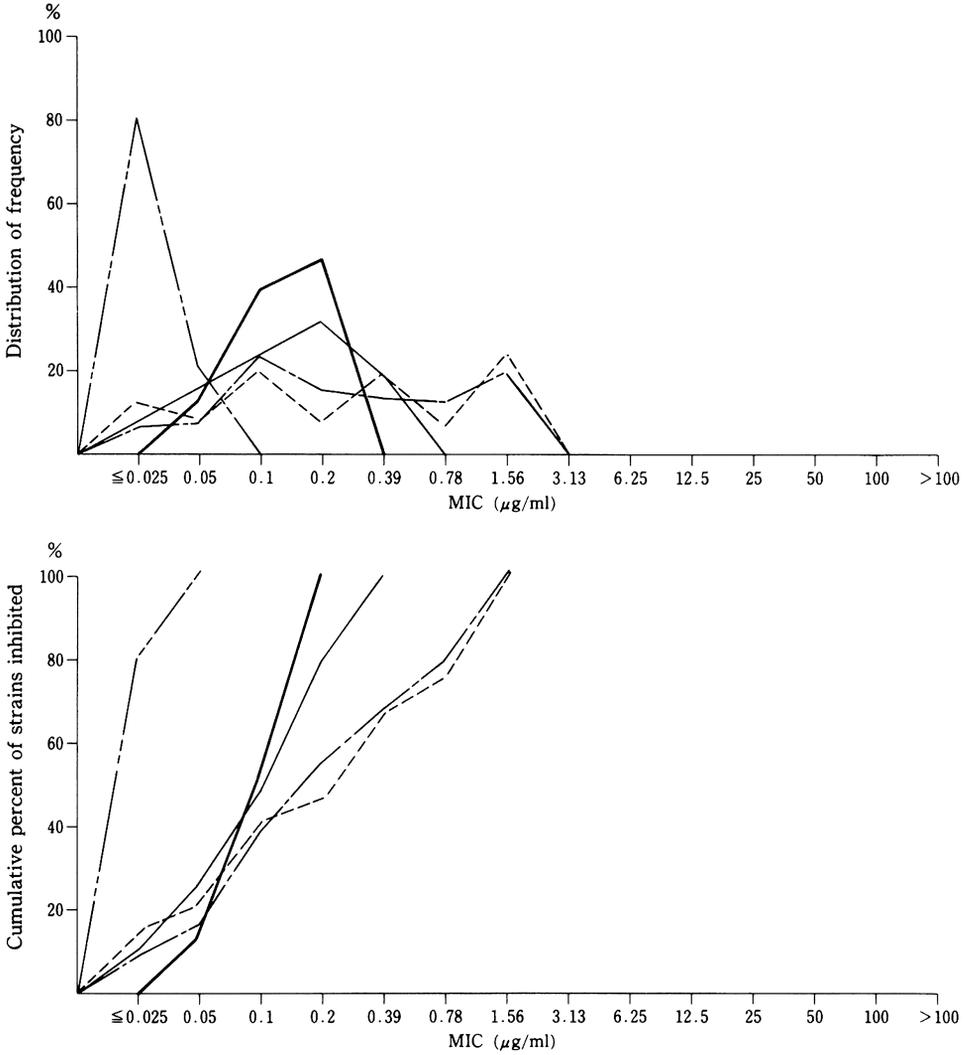
Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam			2	3	10	8	1	1						
Cefaclor					2	5	8	4	1	1	2	2		
Cefadroxil					3	7	12	1		1	1			
Cephalexin						2	3	12	5	1		1	1	
Amoxicillin			2	3	1	10	4			2	2	1		

MIC (µg/ml) number of strains

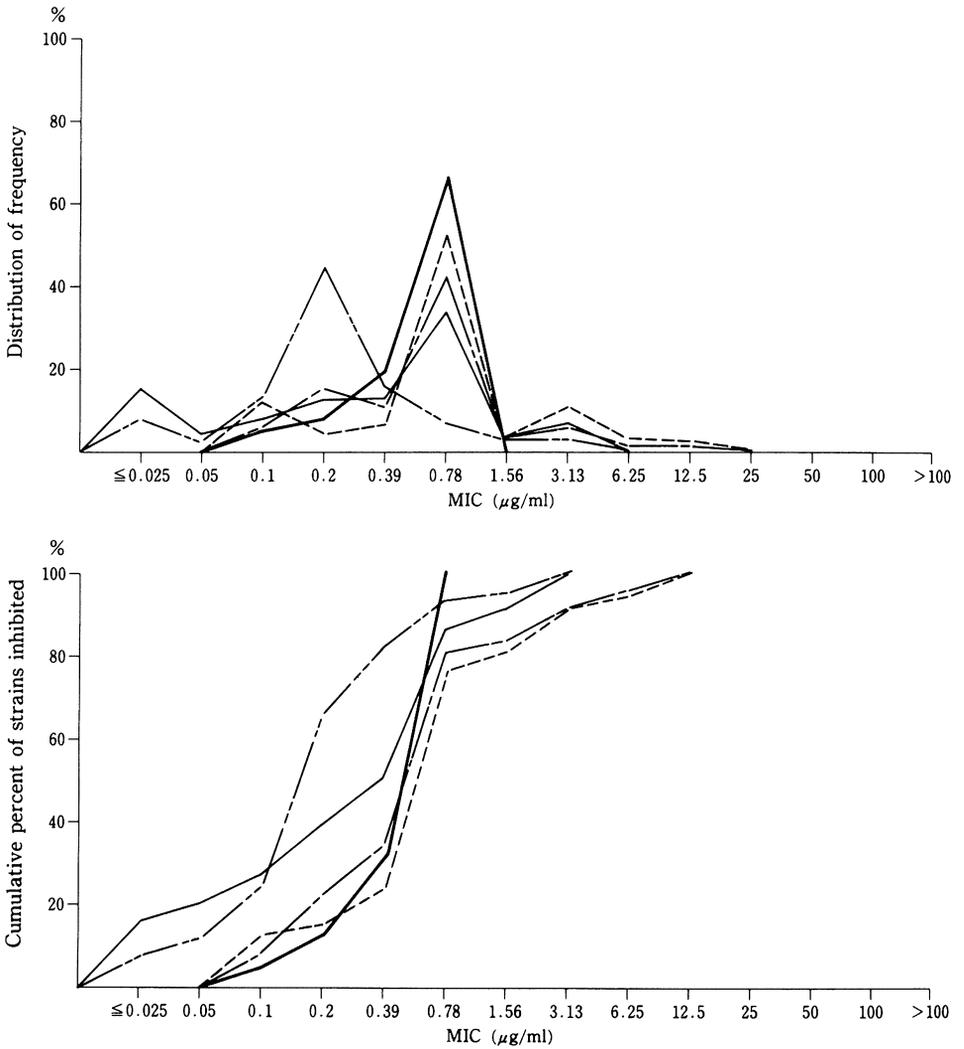
Fig. 2 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus* ( $10^6$  CFU/ml) to antibiotics. ———, cefotiam; ———, cefaclor; ······, cefadroxil; - - - -, cephalixin; - - - -, amoxicillin.



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam		3	10	12										
Cefaclor	2	4	6	8	5									
Cefadroxil	3	2	5	2	5	2	6							
Cephalexin	2	2	6	4	3	3	5							
Amoxicillin	20	5												

MIC (μg/ml) number of strains

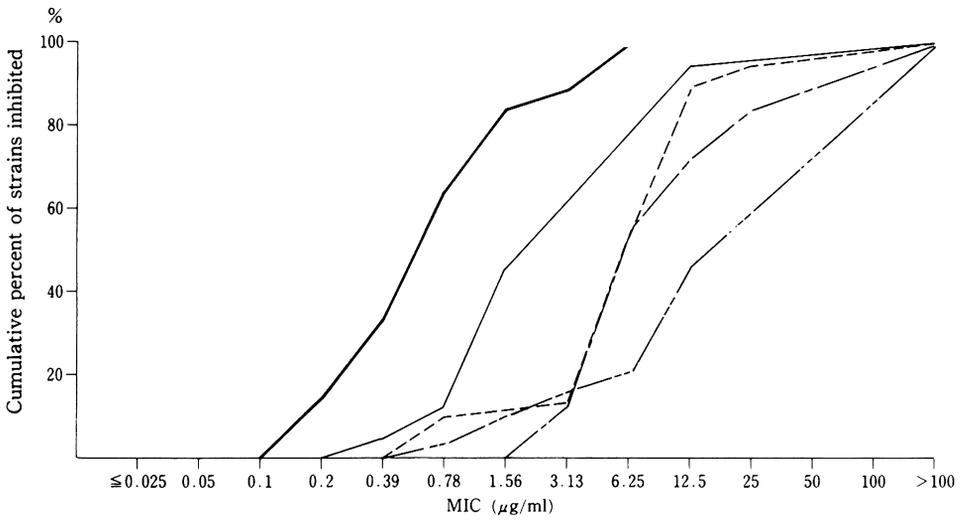
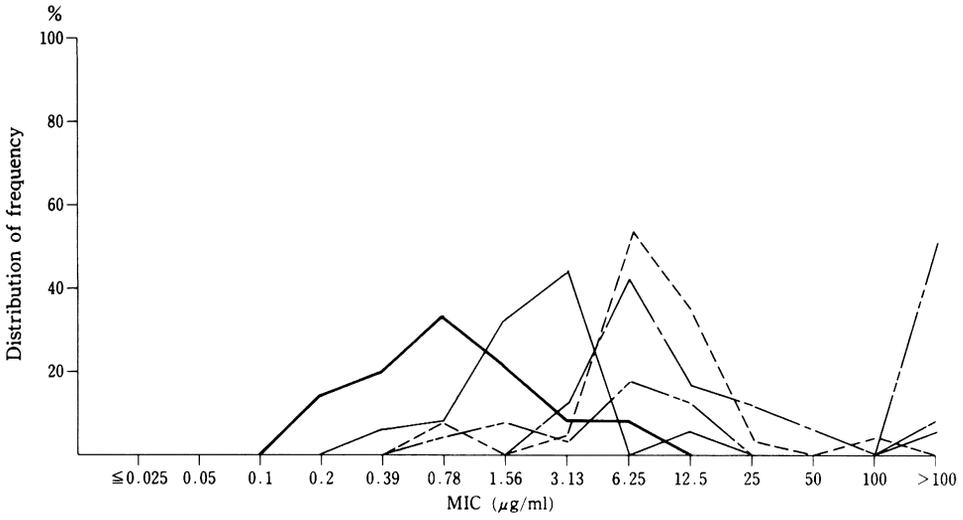
Fig. 3 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* (10<sup>6</sup> CFU/ml) to antibiotics. —, cefotiam; - - -, cefaclor; ·····, cefadroxil; - · - ·, cephalixin; - - - -, amoxicillin.



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam			1	2	5	17								
Cefaclor	4	1	2	3	3	9	1	2						
Cefadroxil			3	1	2	13	1	3	1	1				
Cephalexin			2	4	3	11	1	2	1	1				
Amoxicillin	2	1	3	11	4	2	1	1						

MIC (µg/ml) number of strains

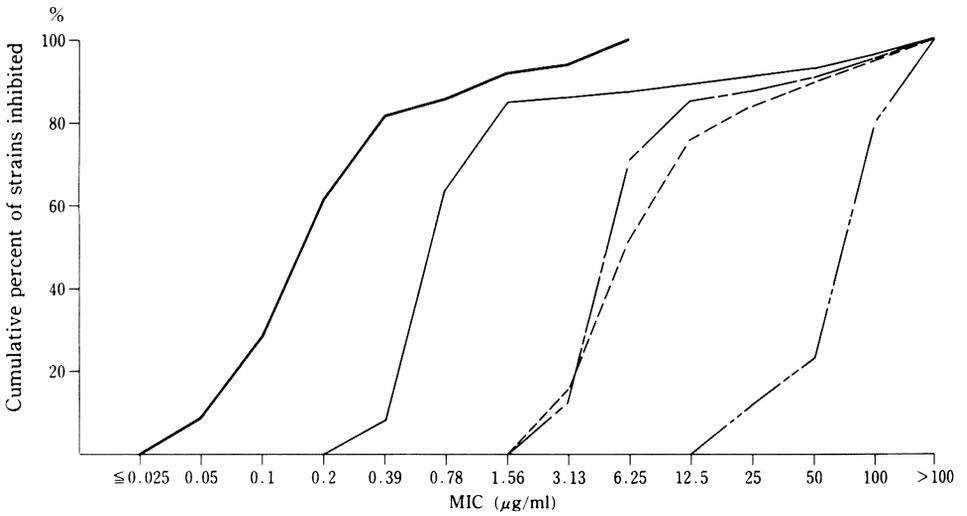
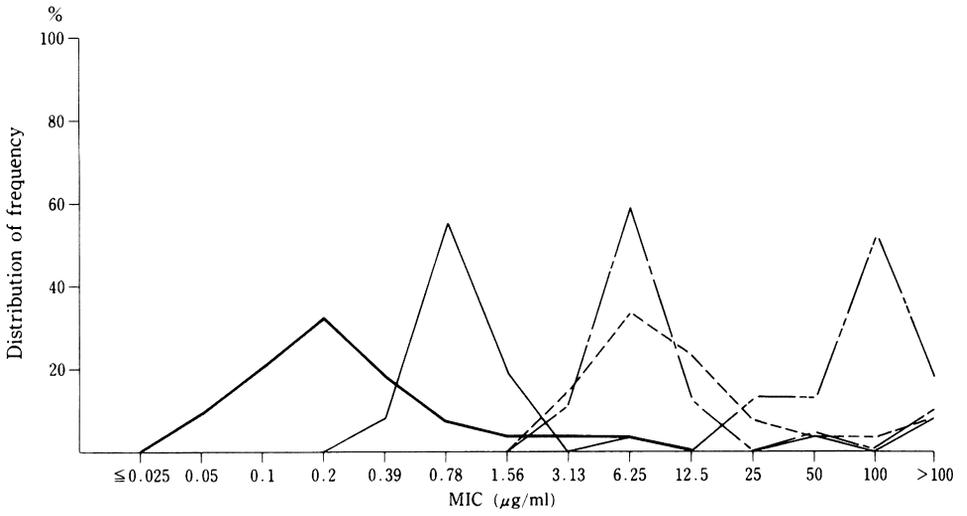
Fig. 4 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Haemophilus influenzae* (10<sup>6</sup> CFU/ml) to antibiotics. —, cefotiam; — — —, cefaclor; ·····, cefadroxil; - · - ·, cephalixin; - - - -, amoxicillin.



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam				3	5	8	5	2	2					
Cefaclor					1	2	9	11		1				1
Cefadroxil						2		1	13	9	1			1
Cephalexin								3	11	4	3	2		2
Amoxicillin						1	2	1	5	3				13

MIC (μg/ml) number of strains

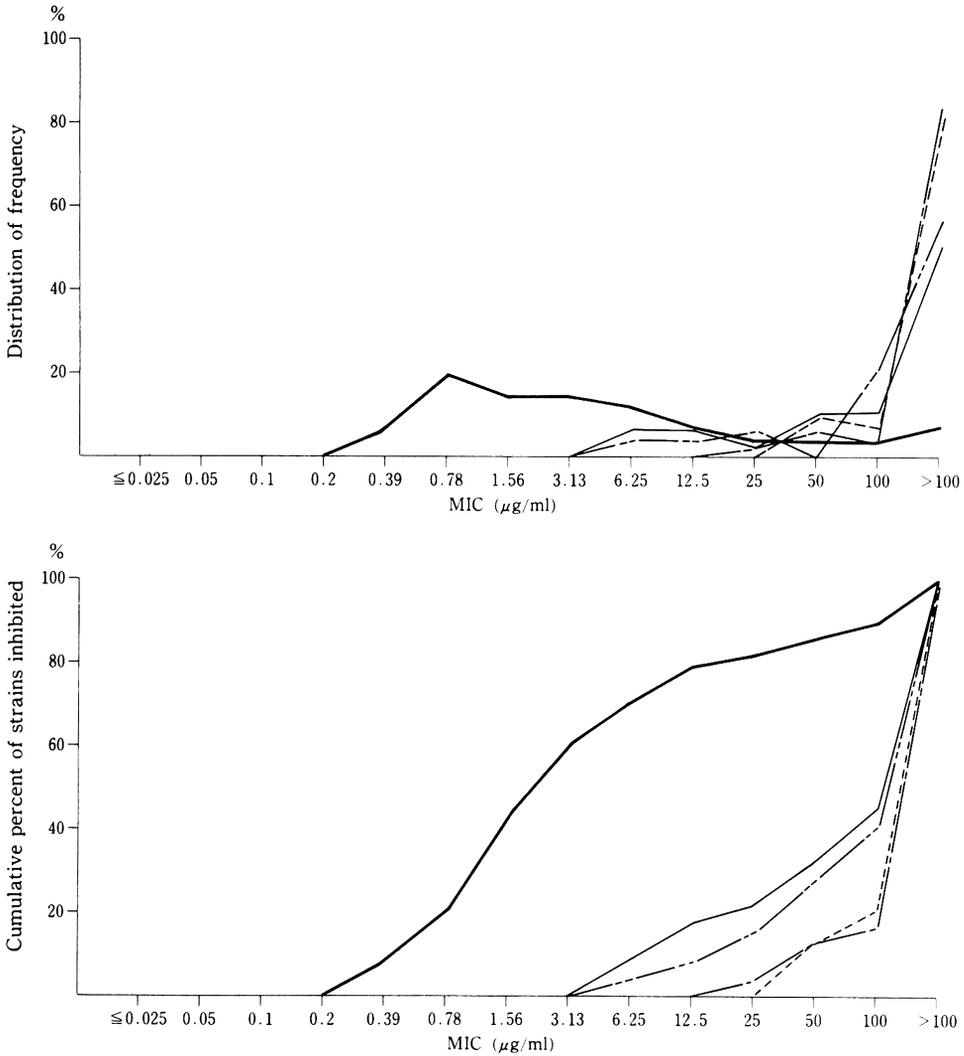
Fig. 5 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Escherichia coli* ( $10^6$  CFU/ml) to antibiotics. —, cefotiam; — — —, cefaclor; ·····, cefadroxil; - - - -, cephalixin; - · - ·, amoxicillin.



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam		2	5	8	5	2	1	1	1					
Cefaclor					2	14	5		1			1		2
Cefadroxil								4	9	6	2	1	1	2
Cephalexin								3	15	3		1		3
Amoxicillin											3	3	14	5

MIC (µg/ml) number of strains

Fig. 6 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* ( $10^6$  CFU/ml) to antibiotics. —, cefotiam; — — —, cefaclor; ·····, cefadroxil; - · - ·, cephalixin; - - - -, amoxicillin.



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam					2	5	4	4	3	2	1	1	1	2
Cefaclor									2	2	1	3	3	14
Cefadroxil												3	2	20
Cephalexin											1	2	1	21
Amoxicillin									1	1	2		6	15

MIC (μg/ml) number of strains

Fig. 7 Sensitivity distribution of 25 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae* (10<sup>6</sup> CFU/ml) to antibiotics. —, cefotiam; —, cefaclor; ·····, cefadroxil; - - -, cephalixin; - - - -, amoxicillin.

Table 1-1 Clinical results with cefotiam hexetil

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Daily does	Duration (day)	Total does	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	F. B.	M	74	Acute pharyngitis	0.2 g×3	7	4.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
2	H. I.	F	21	Acute tonsillitis	0.2 g×3	3	1.8 g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	Disappeared	Good	None
3	U. S.	F.	24	Acute tonsillitis	0.2 g×3	3	1.8 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Disappeared	Good	None
4	M. K.	F	25	Acute tonsillitis	0.2 g×3	8	4.8 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
5	A. W.	F	32	Acute bronchitis	0.2 g×3	3	1.8 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
6	Y. M.	F	44	Acute bronchitis	0.2 g×3	3	1.8 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
7	Y. G.	F	24	Acute bronchitis	0.2 g×3	4	2.4 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
8	N. A.	M	25	Acute bronchitis	0.2 g×3	7	4.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
9	H. M.	M	61	Acute bronchitis	0.2 g×3	8	4.8 g	Normal flora ↓	Unknown	Good	None
10	T. K.	F	32	Acute bronchitis	0.2 g×3	5	3.0 g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	Disappeared	Good	None
11	T. S.	M	25	Acute bronchitis	0.2 g×3	15	9.0 g	Normal flora ↓ Normal flora	Unknown	Good	None
12	T. S.	F	80	Bronchiectasis secondary infection	0.2 g×3	14	8.4 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Disappeared	Good	None
13	T. K.	M	61	Bronchiectasis secondary infection	0.2 g×3	14	8.4 g	$\beta$ -Streptococcus ↓ (-)	Disappeared	Good	None
14	S. S.	F	68	Bronchiectasis secondary infection	0.2 g×3	15	9.0 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Fair	None

Table 1-2 Clinical results with cefotiam hexetil

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Daily does	Duration (day)	Total does	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
15	S. T.	M	69	Pulmonary emphysema secondary infection	0.2 g×3	14	8.4 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Disappeared	Good	None
16	T. G.	M	75	Chronic bronchitis	0.2 g×3	7	4.2 g	N. T.	Unknown	Good	None
17	K. G.	F.	86	Acute cystitis	0.2 g×3	7	4.2 g	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	Unchanged	Fair	None

N. T. : Not tested

検討した。測定法は、日本化学療法標準法<sup>2)</sup>に従い接種菌量  $10^6$  CFU/ml で行った。

1) *S. aureus* に対しては、Fig. 2 に示すように CTM の MIC の peak 値は、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり他の 4 剤よりも低かった。

2) *S. pneumoniae* に対しては、Fig. 3 に示すように CTM の MIC の peak 値は、 $0.1\sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  であり AMPC よりは高いが、CCL とほぼ同等であり CDX, CEX よりはやや低値であった。

3) *H. influenzae* に対しては、Fig. 4 に示すように CTM の MIC の peak 値は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり CCL, AMPC より若干高いが、CEX, CDX とはほぼ同等か若干低かった。

4) *E. coli* に対しては、Fig. 5 に示すように、CTM の MIC の peak 値は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり、他の 4 剤より低かった。

5) *K. pneumoniae* に対しては、Fig. 6 に示すように CTM の MIC の peak 値は、 $0.2 \mu\text{g/ml}$  であり、他の 4 剤より低かった。

6) *E. cloacae* に対しては、Fig. 7 に示すように CTM の MIC の peak 値は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり他の 4 剤より低かったが、CTM に感受性の低い菌株もやや多く認められた。

## II. 臨床成績

対象は昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 1 月までに当科を受診した急性咽頭炎 1 例および急性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 7 例、気管支拡張症二次感染 3 例、肺炎腫二次感染 1 例、慢性気管支炎 1 例の呼吸器感染症 16 例と尿路感染症(急性膀胱炎) 1 例の計 17 例であった。

投与方法および投与量は、1 回 200 mg を 1 日 3 回

食後に経口投与した。投与日数は、最低 3 日間より最高 15 日間に及んだ。総投与量は、 $1.8 \text{ g}\sim 9.0 \text{ g}$  であった。

臨床効果の効果判定基準は、呼吸器感染症は、自覚症状および白血球数、CRP 値などの臨床検査値、また一部では x-p 検査所見を参考として、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。尿路感染症も尿所見以外は呼吸器感染症と同様の判定基準を用いた。また、細菌学的効果は、本剤の投与前後の菌の消長をみて、消失、不変、菌交代、不明の 4 段階とした。

臨床効果は、Table 1 のごとく、呼吸器感染症 16 例中 15 例有効、やや有効 1 例であった。

細菌学的効果は、Table 1 のごとく、17 例中 6 例消失、2 例不変、9 例不明であった。

## III. 副作用

臨床的には、Table 1 に示すように全例異常を認めなかった。また、臨床検査値の変動についても、Table 2 のように本剤の投与前後において、特に明らかなる異常は認められなかった。

## IV. 考察

本剤の本体である CTM の抗菌力を、最近臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 各 25 株について、CCL, CDX, CEX, AMPC と比較検討した。CTM は、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* では最も強い抗菌力を示した。一方、*S. pneumoniae* に対しては AMPC に、また、*H. influenzae* に対して

Table 2 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No.		RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	AI-P (IU/l)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
																		Pro.	Glu.
1	Before	437	15.4	44.4	5200	7	0	54	33	6	21.7	32	27	226		17.1	1.2		
	After	485	17.0	48.7	7000	1	1	63	29	6	20.6	34	34	226					
2	Before	449	13.2	39.5	8200	3	0	61	32	4	20.3	12	4	155		14.0	0.8		
	After	451	14.2	39.2	5000	5	0	40	40	6	18.5	14	6	165		13.8	0.8		
3	Before	390	11.6	36.5	14200	1	0	84	7	4	31.2	16	7	120		10.1	0.9		
	After	395	11.7	36.5	4800	5	0	54	9	4	30.6	15	6	118		11.1	0.9		
4	Before	462	13.7	41.4	6000	1	1	69	20	9	20.4	11	6	158		9.8	0.9		
	After	429	13.2	38.5	3200	2	1	34	59	1	25.9	15	7	156		8.9	0.8		
5	Before	394	11.9	37.6	15200	0	0	88	8	4	35.2	12	6	229		6.2	0.8		
	After	495	11.6	38.5	6200	6	2	55	27	10	31.4	16	5	210		7.0	0.9		
6	Before	466	11.1	35.1	9000	4	2	65	25	4	35.6	15	7	190		7.8	0.9		
	After	500	10.5	34.9	6200	6	2	55	27	10	34.6	16	10	212		7.9	1.0		
7	Before	478	15.2	42.4	9600	6	2	59	29	4	30.9	16	8	210		7.5	0.9		
	After	553	14.3	44.2	5200	4	0	49	41	6	31.4	17	11	237		6.5	1.0		
8	Before	458	11.6	34.9	10300	4	1	67	21	7	28.6	12	9	214		12.1	0.9		
	After	499	13.9	41.3	5700	6	0	34	59	1	19.9	14	6	210		15.1	0.9		
9	Before	434	14.8	44.4	3800	2	0	45	49	4	15.6	46	36	187		17.3	1.2		
	After	390	13.8	40.2	4300	0	0	41	54	5	15.3	26	23	177		24.7	1.0		
10	Before	424	13.6	41.9	4400	3	0	52	39	6	14.2	27	21	146		11.4	0.6		
	After	414	13.4	40.6	5100	1	0	60	32	7	12.2	22	20	141		10.1	1.0		
11	Before	521	16.9	49.7	12500	1	0	75	20	4	24.0	17	12	273		9.9	1.2		
	After	510	16.5	48.0	8200	2	0	54	37	7	23.0	30	25	295		11.7	1.2		
12	Before	459	13.6	42.0	8100	3	1	71	25	5	21.7	17	7	190		19.7	1.0		
	After	426	12.8	39.0	5800	0	1	46	50	3	16.8	19	9	192		18.2	1.0		
13	Before	432	10.8	33.6	7700	6	2	57	27	8	30.9	16	8	158		15.6	0.8		
	After	444	11.3	36.0	5100	4	3	45	40	8	30.2	14	6	146		14.3	0.8		
14	Before	433	12.0	38.2	8000	3	0	73	22	2	30.5	10	6	220		9.5	0.8		
	After	437	12.1	38.5	7800	0	0	73	25	2	30.3	12	8	215		11.0	0.8		
15	Before	452	13.5	40.8	7800	1	0	64	29	6	21.6	14	5	222		15.5	0.9		
	After	438	13.5	41.2	5700	6	3	44	47	0	19.8	16	8	250		14.5	0.9		
16	Before	437	15.4	44.4	5200	7	0	54	33	6	21.7	32	27	226		17.1	1.2		
	After	485	17.0	48.7	7000	1	1	63	29	6	20.6	34	34	266		14.5	0.9		
17	Before				6200	3	0	67	16	14		15	6	134	7	17.1	1.2		
	After				5800	0	0	65	7	28		26	24	126		22.1	1.0		

は CCL および AMPC に若干劣っていたが、その他の薬剤に比しては同等かむしろすぐれた抗菌力を示した。しかし、*E. cloacae* において CTM に感受性の低い菌株も認められた。

昭和 53 年に我々が初めて CTM を用い抗菌力を測定したときに比し、今回は若干感受性の劣る菌株が多く、殊に *S. aureus* においては著明であった。これは CTM が市販されすでに広く用いられている結果として若干耐性菌が増加したためと考えられる。

臨床成績は、呼吸器感染症 16 例中 15 例有効 (94%) と満足すべき効果を示した。尿路感染症は 1 例のみであるが、やや有効であった。このうち急性咽頭炎 1 例および急性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 7 例の全例に有効であったことは、これら症例が軽症の感染症であったので当然と言える。しかし、気管支拡張症二次感染 3 例、肺気腫二次感染 1 例、慢性気管支炎 1 例の慢性呼吸器感染症 5 例中 4 例有効であったことは、経口剤としては優れた効果を示したものと言えよう。しかも各症例ごとの検出菌の感受性は、測定していないが、やや有効の 2 例のうち、呼

吸器感染症の起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* であり、急性膀胱炎の 1 例は *E. cloacae* であったことから推定しても当然のことと言えよう。この 2 例を除けば細菌学的にみて、15 例中不明 9 例以外の検出された起炎菌は、すべて消失していた。副作用もなく上記の臨床成績を挙げられたことから、本剤は中等症以下の感染症に対して有用な抗生物質と考えられる。

#### 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) alkyl ester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics*. 10: 81~90, 1987
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 中川圭一, 小山 優, 鈴木達夫, 木原令夫, 横沢光博: Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 27 (S-3): 263~271, 1979

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL

KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital,

2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

Cefotiam hexetil (CTM-HE) is a new oral cephalosporin, which has been developed by Takeda Chemical Industries. It is a pro-drug of cefotiam, which has a broad antibacterial spectrum.

We report the results of our study on antibacterial activity and clinical trials.

Its antibacterial activity was studied with 25 clinically isolated strains each of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* and compared with those of cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), cephalexin (CEX) and amoxicillin (AMPC).

Although the antibacterial activity of cefotiam against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *E. cloacae* was superior to that of the other drugs, against *S. pneumoniae* it was slightly inferior to that of AMPC, and against *H. influenzae* slightly inferior to those of CCL and AMPC.

The clinical efficacy of CTM-HE was evaluated in 17 cases, 1 case of acute pharyngitis, 3 of tonsillitis, 7 of acute bronchitis, 3 of bronchiectasis, 1 of secondary infection with pulmonary emphysema, 1 of chronic bronchitis and 1 of acute cystitis. The drug was given at a dose of 200 mg of CTM-HE three times a day for 3-15 days.

The clinical effect was good in 15 cases and fair in 1. The clinical efficacy rate was 94%. Bacteriologically, all the bacteria other than *Pseudomonas aeruginosa* and *E. cloacae* disappeared.

No side effects were noted.