

呼吸器感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的検討

伊藤 章・宮下 明・大久保隆男

横浜市立大学医学部病院第一内科*

Cefotiam hexetil (CTM-HE) を臨床的に用い、下記の成績が認められた。

1. 呼吸器感染症（急性呼吸器感染症 3 例，慢性呼吸器感染症 5 例）に本剤を投与し，著効 1 例，有効 5 例，やや有効 1 例，無効 1 例で有効率は 75%であった。
2. 原因菌は *Klebsiella pneumoniae* が 1 例のみで，検出され本剤投与により消失した。
3. 副作用は特に認められなかった。
4. 臨床検査値で本剤によると思われる好酸球増多が 2 例，GOT・GPT 上昇が 1 例認められた。
5. 呼吸器感染症に対しては，有用な抗生剤となりうと思われた。

Key words : Cefotiam hexetil, 呼吸器感染症, 臨床検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は，武田薬品で開発した広域注射用セファロスポリンの 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剤である。

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¹⁾。

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，血中濃度は投与量に比例した濃度が得られる²⁾。

抗菌力は本剤の活性体である CTM の抗菌力であり，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示す³⁾。

今回，本剤を臨床的に用いる機会を得たので，呼吸器感染症に対して本剤を投与し，その臨床効果，有用性などについて検討した。

I. 研究方法

昭和 61 年 10 月から昭和 62 年 1 月までの間に当内科外来通院中および入院中の呼吸器感染症 8 例に対し，本剤を投与し，有効性・安全性について検討

した。

投与法は，1 回 100 mg～200 mg 1 日 3 回経口投与で，本剤投与前には，患者の了解を得た上で投与を開始した。

また本剤投与の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤，抗菌剤，抗炎症剤，鎮痛下熱消炎剤などの併用は，原則として禁止した。

本剤投与前，中，後の自覚症状について観察するとともに，本剤投与前，中，後における臨床検査値への本剤の影響をみる目的で，末梢血，肝機能検査，腎機能検査，尿所見その他の項目についても検査した。

効果判定は，臨床症状，白血球数，好中球%，CRP，血沈，胸部 X 線所見，菌の消長，喀痰量，喀痰の性状などにより，著効，有効，やや有効，無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は，菌の消長により消失，減少，不変，菌交代，不明とした。

II. 研究成績

対象症例は，急性扁桃炎 1 例，急性気管支炎 2 例，気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫各 1 例，気管支拡張症 2 例，計 8 例の上気道ならびに下気道呼吸器

* 〒 232 横浜市南区浦舟町 3-46

Table 1 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment (mg × times × days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Abnormal laboratory findings
1	S. A.	21 F	Acute tonsillitis (Phthisis)	100 × 3 × 5 (1.5g)	N.F.	Unknown	Excellent	—	
2	K.M.	43 M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	100 × 3 × 13 (3.9g)	<u><i>K. pneumoniae</i></u> ↓ (—)	Eradicated	Good	—	GOT ↑ GPT ↑ Eosino ↑
3	U.N.	64 F	Acute bronchitis (Pyothorax)	100 × 3 × 21 (6.3g)	N.F.	Unknown	Good	—	
4	K. I.	40 M	Bronchial asthma	200 × 3 × 7 (4.2g)	N.F.	Unknown	Good	—	Eosino. ↑
5	J. H.	74 M	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	100 × 3 × 28 (8.4g)	N.F.	Unknown	Fair	—	
6	T.O.	26 M	Bronchiectasis	200 × 3 × 14 (8.4g)	N.F.	Unknown	Poor	—	
7	T.S.	54 M	Bronchiectasis (Liver-complaint)	100 × 3 × 14 (4.2g)	N.F.	Unknown	Good	—	
8	S.A.	61 M	Pulmonary emphysema	200 × 3 × 14 (8.4g)	N.F.	Unknown	Good	—	

N.F. : Normal flora

Table 2 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 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
																		Pro.	Glu.
1	Before	411	11.4	33.0	9600	2	0	68	28	2	26.0	19	19	99	0.3	12	0.9	—	—
	After	416	11.6	34.8	6200	1	0	65	30	4	27.2	22	26	98	0.4	13	0.9	—	—
2	Before	501	15.0	45.4	6600	6	0	47	41	6	28.3	22	27	157	0.7	12	1.3	—	—
	After	513	15.5	46.6	8500	10	1	54	29	6	31.5	58	101	187	0.2	15	1.1	—	—
3	Before	461	13.5	41.3	7000	0	0	72	25	3	28.9	17	5	235		12	0.9	—	—
	After	480	14.2	42.3	6900	1	0	61	32	6	29.8	16	6	214		16	1.0	—	—
4	Before	511	15.6	47.2	9800	4	1	67	21	7	19.7	21	7	126		12	1.4	—	—
	After	506	15.0	45.5	6900	9	0	63	24	4	18.0	21	16	137		14	1.4	—	—
5	Before	441	13.3	39.1	7100	3	1	78	12	6	17.1	15	9	204		16	1.1	—	+
	After	448	13.2	39.7	6400	3	0	75	18	4	16.1	15	6	205		14	1.2	—	+
6	Before	503	14.4	43.2	10000	1	0	63	26	10	36.0	17	8	154	0.3	11	1.2	—	—
	After	—	—	—	10000	0	2	64	23	11	—	15	6	158	—	9	1.2	—	—
7	Before	378	10.4	31.9	10400	3	1	75	20	1	34.6	48	27	372		8	0.9	—	—
	After	356	9.3	29.6	9000	1	0	62	32	5	45.8	34	21	287		10	1.0	—	—
8	Before	494	16.3	48.5	7300	2	0	73	19	6	27.7	33	25	133	—	20	1.2	—	—
	After	452	15.0	44.4	6100	1	0	61	28	10	24.7	21	15	112	0.4	18	1.1	—	—

感染症で、男6例、女2例で、年齢は21歳から74歳におよび、40～60歳代が5例を占めていた (Table 1, 2)。

5例で基礎疾患を有しており、1例が入院例で他の7例は外来症例であった。

基礎疾患としては、肺結核、気管支喘息、膵胸、糖尿病、肝障害各1例で、気管支喘息のみ中等症で他の4例はいずれも軽症例であった。

投与量は、1回100mg 1日3回が5例、1回200mg 1日3回が3例で、投与期間は、5日～28日間、平均14.5日間であった。

起炎菌は1例で、*Klebsiella pneumoniae* が検出された以外には、有意の菌は検出されず、*K. pneumoniae* 検出例は本剤投与により消失した。

臨床的には、著効1例、有効5例、やや有効1例、無効1例で、有効率は8例中6例75.0%であった。

副作用は、特に認められなかったが、臨床検査値で、GOT、GPT 上昇が1例、好酸球増多が1例で認められた。

GOT、GPT 上昇を呈した例は、症例2の気管支喘息にて急性気管支炎を生じ、*K. pneumoniae* が検出された例で、本剤の1回投与量は、100mg、1日3回投与、投与期間は13日間、臨床的には有効で菌の消失もみられた例であった。

本剤投与前 GOT 22 U、GPT 27 U と正常値であったが、投与13日目には GOT 58 U、GPT 101 U と異常値を示した。しかし本剤投与中止後、肝庇護剤投与により1週間後には GOT 28 U、GPT 53 U と、軽度異常値を示したが、改善が認められた。このことは、他の薬剤が投与されていないため、本剤による異常値であろうと考えられた。

好酸球数増多例は、2例共気管支喘息例で、原疾患による影響も考えられる。症例4の気管支喘息例で、基礎疾患はなく原因菌は不明で、1回200mg 1日3回本剤を投与している。

本剤投与前には好酸球は、4% (392/mm³) が1週間後には、9% (621/mm³) を示し、本剤投与終了後3週間後には、1% (73/mm³) と正常化している。この間テオドール®、アストミン®、ムコソルバン® が喘息に対して投与されているが、CTM-HE 投与中止後も継続して投与されており、これらの薬剤による好酸球増多とは考えにくかった。

症例2の気管支喘息例は、1回100mg 1日3回投与しており、投与前には6% (396/mm³) が本剤投与

終了時には10% (850/mm³) と増加し、本剤投与終了後も7～10%の高値を呈しており、原疾患による影響も考えられるが本剤によるためと考えた。

III. 考 察

CTM-HE は、CTM の4位カルボキシル基をエステル化することによって消化管吸収性を高めた経口剤で、CTM のプロドラッグである。

生体内では、経口投与により消化管から吸収され小腸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、活性体であるCTMとして抗菌力を示し、吸収は良好で組織への移行も良好である。

CTM は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを示しており、*Escherichia coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*、*Haemophilus influenzae*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、indole 陽性 proteus にも抗菌スペクトルを有し、なかでも ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対しても有効である⁴⁾。

今回我々の検討した呼吸器感染症では、1例のみで *K. pneumoniae* が検出されただけで、他の7例からは有意の菌は検出されなかったが、*K. pneumoniae* は本剤投与により消失している。

呼吸器感染症の原因菌として重要である *Streptococcus pneumoniae*、*H. influenzae* に対しても、低い MIC を示しており、今回の我々の検討例では検出されなかったが、これらの菌による呼吸器感染症に対しても有効であると考えられる。

臨床的には全国集計によると、呼吸器感染症では、352例中著効22例、有効245例、やや有効55例、無効30例で有効率は75.9%で、基礎疾患のない例が有る例より有効率は優れており、急性呼吸器感染症の方が慢性呼吸器感染症より有効率は優れている⁵⁾。

我々の検討した8例では、急性呼吸器感染症3例、慢性呼吸器感染症5例で、前者は3例とも有効以上、後者は3例有効、1例やや有効、1例無効で、慢性気道感染症の方が臨床効果は劣っている。

副作用としては特にみられていないが、全国集計では消化器症状が主なものであり、その他皮疹、発疹、しびれ感などがみられている。また、臨床検査値異常としては、GOT、GPT 上昇が最も多く、次いで好酸球増多であり、我々の症例でも本剤によると思われる GOT・GPT 上昇、好酸球増多がみられた⁵⁻⁷⁾。

以上8例の呼吸器感染症に対する臨床的検討ではCTM-HEは、呼吸器感染症に対しては、有用な抗生剤であると思われた。

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(1): 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) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正熙, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 27(S-3): 73~93, 1979
- 4) 伊藤 章, 進藤邦彦, 福島孝吉, 神永陽一郎: Cefotiam (SCE-963) 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 286~291, 1979
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外科系領域における評価。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 233, 盛岡, 1987

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

AKIRA ITO, AKIRA MIYASHITA, TAKAO OKUBO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Yokohama City University, 3-46 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE) was administered clinically and the following results were obtained.

- 1) CTM-HE was administered to a total of 8 patients, 3 with acute and 5 with chronic respiratory tract infection, and clinical response was excellent in 1 case, good in 5, fair in 1 and poor in 1, the efficacy rate being 75%.
- 2) The causative organism was identified in 1 case, as *Klebsiella pneumoniae* and was eradicated by the administration of CTM-HE.
- 3) No side effects were observed.
- 4) Two cases of eosinophilia and one of elevation of GOT and GPT, considered to be attributable to CTM-HE, were observed.
- 5) We consider CTM-HE to be a useful antibiotic in respiratory tract infections.