

高齢者における Cefotiam hexetil の臨床的検討

山本和英・鈴木幹三・足立 暁・山本俊幸

名古屋市厚生院内科*

Cefotiam (CTM) のエステル剤である新経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) を高齢者における感染症 17 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は下気道感染症 4 例、尿路感染症 13 例である。その結果、効果判定不能の 1 例を除く 16 例中有効 10、やや有効 2、無効 4 例で、有効率 62.5%であった。細菌学的効果では *Staphylococcus aureus* 2 株中 1 株は消失し、1 株は *Klebsiella oxytoca* に菌交代し、*Streptococcus pneumoniae* 1 株は消失し、*Enterococcus* 1 株は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代した。*Escherichia coli* 4 株中 3 株は消失し、1 株は *Enterobacter agglomerans* に菌交代し、*Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* 各 1 株は不変、*Serratia liquefaciens* 1 株は *Citrobacter freundii* に菌交代した。*P. aeruginosa* 3 株は 1 株減少、2 株不変であった。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の臨床成績が得られ、CTM-HE の高齢者に対する有用性が示唆された。

Key words : Cefotiam hexetil, 高齢者, 臨床検討, 下気道感染症, 尿路感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品工業 (株) で合成された新経口用セフェム系抗生物質で、すでに市販されている cefotiam (CTM) をエステル化することにより消化管よりの吸収を促進し、小腸壁においてエステル部分が加水分解を受け、血中では CTM として、その抗菌活性を發揮する薬剤である。その抗菌活性は、グラム陽性菌から、グラム陰性菌まで幅広く、既存の経口用セフェム剤に比し抗菌スペクトル、抗菌力ともに優れ、臨床的有用性が期待される薬剤である。

今回、この CTM-HE を高齢者における感染症に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

1. 対象患者と研究方法

対象患者は、昭和 61 年 6 月から昭和 61 年 12 月までに当科に入院した、74 歳から 96 歳までの高齢者 (平均年齢 84 歳) 17 例 (男 4 例, 女 13 例) である。疾患の内訳は下気道感染症 4 例、尿路感染症 13 例である。基礎疾患は全例に認められ、脳血管障害後遺症が 10 例と最も多く、その他動脈硬化症、貧血、気管支喘息、腎機能不全、肺癌などがみられた (Table

1)。

CTM-HE は食後投与とし、1 回 100 mg 1 日 2 回が 6 例 (35%)、1 回 100 mg 1 日 3 回が 8 例 (47%)、1 回 200 mg 1 日 1 回が 1 例 (6%)、1 回 200 mg 1 日 2 回が 2 例 (12%) であった。投与日数は 4~8 日 (平均 6.2 日)、総投与量は 800~2800 mg (平均 1518 mg) であった。原則として本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は下記の基準にしたがった。

著効: 薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し、1 週間以内に CRP を含めた炎症所見が改善したもの。

有効: 1 週間以内に解熱したが、CRP を含めた炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 解熱傾向はなく、薬剤投与を継続しても、発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、血液像、血小板数、肝・腎機能などを

* 〒465 名古屋市名東区勢子坊 2 丁目 1501

Table 1-1 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg×time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	K. I.	90	M.	RTI	Lung cancer Heart failure Anemia	Normal flora Normal flora	200×2	P.O.	8	Poor	(-)
2	T.M.	82	M.	RTI	CVD Bronchial asthma	<i>S.aureus</i> (a few) <i>K.oxytoca</i> (a few)	100×3	P.O.	8	Good	(-)
3	T.M.	82	M.	RTI	CVD Bronchial asthma	Normal flora Not examined	100×3	P.O.	4	Poor	(-)
4	T.U.	88	F.	RTI	Arteriosclerosis	<i>S.pneumoniae</i> (卅) Normal flora	200×2	P.O.	6	Good	(-)

RTI : Respiratory tract infection
CVD : Cerebral vascular disease

Causative organism : $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

CTM-HE 投与の前後で観察した。

II. 臨床成績

1. 下気道感染症

Table 1 に示すように、下気道感染症 4 例のうち、有効 2 例、無効 2 例で有効率 50% であった。細菌学的効果では *Streptococcus pneumoniae* 1 株は消失し、*Staphylococcus aureus* 1 株は *Klebsiella oxytoca* に菌交代した (Table 2)。

以下に有効であった症例を呈示する。

症例 2 T.M. 82 歳，男，下気道感染症

昭和 61 年 7 月 2 日 38.5°C の発熱，咳嗽，喀痰および喘鳴が出現し，胸部 X 線写真では異常陰影を認めず，下気道感染症と診断した。同日より本剤 100 mg 1 日 3 回投与を開始し，7 月 4 日には解熱，喀痰培養では *S. aureus* を分離し，本剤の 8 日間の使用により，臨床症状の改善，炎症所見の正常化が得られ，有効と判定した。

症例 4 T.U. 88 歳，女，下気道感染症

昭和 61 年 12 月 18 日より 38.2°C の発熱，喀痰が出現し，胸部 X 線写真では異常陰影を認めず，下気道感染症と診断し，本剤 200 mg 1 日 2 回投与を開始した。翌日には解熱，経皮的気管内吸引痰 (TTA) からは *S. pneumoniae* を分離し，本剤の 6 日間の使用により臨床症状は軽快し，*S. pneumoniae* は除菌され，有効と判定した。

2. 尿路感染症

尿路感染症 13 例のうち，臨床効果を判定し得た 12 例では，有効 8 例，やや有効 2 例，無効 2 例で有効率 67% であった。症例 7 は解熱傾向を認めたが 3 日後よりアミカシンの筋注を併用したため判定不能

とした (Table 1)。

細菌学的効果では *S. aureus*，*Enterococcus* 各 1 株は菌消失し，*Escherichia coli* 4 株中 3 株は消失，1 株は *Enterobacter agglomerans* に菌交代した。*Enterobacter aerogenes*，*Proteus mirabilis*，*Morganella morganii* 各 1 株は不変で，*Serratia liquefaciens* 1 株は *Citrobacter freundii* に菌交代した。*Pseudomonas aeruginosa* 3 株中 1 株は減少，2 株は不変であった (Table 2)。

以下に有効の 2 例を呈示する。

症例 9 C.I. 77 歳，女，尿路感染症

脳血管障害後遺症で寝たきりであったところ昭和 61 年 6 月 16 日より微熱がつづき，尿混濁を認め，培養では *S. liquefaciens* を分離し，尿路感染症と診断した。6 月 19 日より本剤 100 mg を 1 日 3 回投与を開始したところ翌日には解熱し，本剤の 7 日間の使用により臨床症状，炎症所見は軽快し，細菌学的には *C. freundii* に菌交代したが，有効と判定した。

症例 13 S.B. 83 歳，女，尿路感染症 (Fig. 1)

大腿骨頸部骨折後遺症により車椅子生活であった。昭和 61 年 7 月 17 日 38.2°C の発熱を認め，尿より *E. coli* が検出され，尿路感染症と診断し，同日より本剤 100 mg 1 日 2 回投与を開始した。7 月 19 日には解熱し，本剤の 6 日間の使用で炎症所見は改善し，*E. coli* は *E. agglomerans* に菌交代したが有効と判定した。

本剤による総合臨床効果は，判定不能の 1 例を除く 16 例中有効 10，やや有効 2，無効 4 例で，有効率 62.5% であった (Table 3)。

Table 1-2 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Pyuria*	Causative organism*		Daily dose (mg×time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
							Species	Count					
5	T.T.	93	F	UTI	Arteriosclerosis Renal function abnormality	# +	Enterococcus (+) <i>P.aeruginosa</i> (+)	<10 ³ 10 ⁴	100×2	P.O.	6	Good	(-)
6	H.M.	80	F	UTI	CVD	# +	<i>M.morganii</i> (+) <i>M.morganii</i> (++++)	<10 ³ 10 ⁴	100×2	P.O.	6	Poor	(-)
7	I.M.	82	F	UTI	Arteriosclerosis	# 10~20	<i>P.aeruginosa</i> (++++) GPB(a few)	10 ⁶ <10 ³	100×2	P.O.	5	Unknown	(-)
8	S.A.	77	F	UTI	CVD	+ #	<i>E.aerogenes</i> (++) <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>E.aerogenes</i> (++++) <i>P.aeruginosa</i> (++++) <i>P.mirabilis</i> (++++)	10 ⁵ 10 ⁶	100×3	P.O.	7	Fair	(-)
9	C.I.	77	F	UTI	CVD Anemia	+ #	<i>S.liquefaciens</i> (++++) <i>C.freundii</i> (++++)	10 ⁶ 10 ⁶	100×3	P.O.	7	Good	(-)
10	C.K.	90	F	UTI	CVD	# #	<i>S.aureus</i> (++++) <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (++++)	10 ⁵ 10 ⁶	100×3	P.O.	5	Poor	(-)
11	A.Y.	85	F	UTI	CVD	+ +	<i>P.mirabilis</i> (+) <i>P.mirabilis</i> (++++)	10 ⁵ 10 ⁵	100×3	P.O.	8	Fair	(-)
12	H.S.	83	F	UTI	CVD	# 5~15	<i>E.coli</i> (++++) (-)	10 ⁶	100×3	P.O.	6	Good	(-)
13	S.B.	83	F	UTI	Fracture of the femoral neck Liver function abnormality	5~10 3~6	<i>E.coli</i> (++++) <i>E.agglomerans</i> (+)	10 ⁶ <10 ³	100×2	P.O.	6	Good	(-)
14	T.O.	74	F	UTI	Parkinsonism Anemia, Leukopenia Renal function abnormality Liver dysfunction	+ 2~10	<i>E.coli</i> (+) (-)	10 ⁴	100×3	P.O.	8	Good	(-)
15	K.Y.	86	M	UTI (Cystitis)	CVD	+ 2~3	<i>E.coli</i> (++++) Not examined	10 ⁶	100×2	P.O.	6	Good	(-)
16	R.I.	96	F	UTI	Arteriosclerosis	# +	<i>E.coli</i> (+) (-)	0	100×2	P.O.	5	Good	(-)
17	E.Y.	86	F	UTI	CVD	+ 1~2	<i>E.coli</i> (++++) Not examined	10 ⁵	200×1	P.O.	4	Good	(-)

UTI : Urinary tract infection

CVD : Cerebral vascular disease

• Before treatment

• After treatment

Table 2 Bacteriological effects of cefotiam hexetil classified by pathogens

Pathogens	No. of strains	Bacteriological effect			
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>S.aureus</i>	2	1			1
<i>S.pneumoniae</i>	1	1			
<i>Enterococcus</i>	1				1
<i>E.coli</i>	4	3			1
<i>E.aerogenes</i>	1			1	
<i>S.liquefaciens</i>	1				1
<i>P.mirabilis</i>	1			1	
<i>M.morganii</i>	1			1	
<i>P.aeruginosa</i>	3		1	2	
Total	15	5	1	5	4

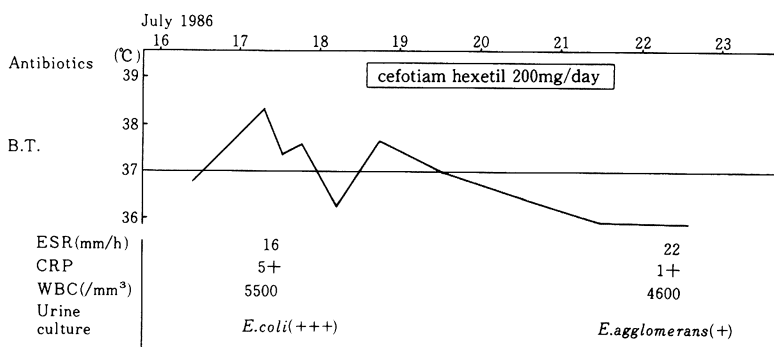


Fig. 1 Case 13 S.B. 83yrs F. UTI

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotiam hexetil

Diagnosis	Clinical effect			
	Good	Fair	Poor	Total
RTI	2		2	4
UTI	8	2	2	12
Total	10	2	4	16

Efficacy 10/16(62.5%)

RTI:Respiratory tract infection

UTI:Urinary tract infection

III. 副作用

本剤投与による悪心、発熱、発疹などの自覚的副作用は認めなかった。

本剤投与前後の臨床検査値は Table 4 に示すとおりで、本剤によると考えられる検査値異常は認めな

かった。

IV. 考 按

長期入院中、あるいは特別養護老人ホームで生活している高齢者ではその多くが脳血管障害後遺症をはじめとする種々の基礎疾患を有し、寝たきりとなり、気道感染あるいは尿路感染をきたし易い。高齢者における hospital-acquired あるいは nosocomial pneumonia の起炎菌として、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌の重要性が述べられてきた²⁾。一方尿路感染症においては若年者に比し、前立腺肥大、神経因性膀胱、尿路系の癌、結石などの器質的な疾患の存在から複雑性尿路感染症が多く、さらにカテーテル留置、襦袢使用などの状況より尿路感染をきたし易いと考えられ、その原因菌として *E. coli* の占める割合は一般成人の尿路感染症より少なく、代わって *Proteus*, *Serratia*,

Table 4 Laboratory findings before and after cefotiam hexetil therapy

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	K. I.	B	275	9.1	7,700	0	7.4	40	12	11.8	14.4	0.8
		A	274	9.3	8,700	3	8.4	33	12	9.0	10.9	0.6
2	T.M.	B	414	10.9	5,800	0	14.5	15	10	7.5	21.7	1.2
		A	426	10.8	4,000	5	19.2	26	12	6.7	18.4	1.2
3	T.M.	B	430	10.9	4,100	5	19.0	26	12	6.7	18.4	1.2
		A	386	9.9	3,900	6	15.4	15	9	5.3	19.2	1.2
4	T.U.	B	350	11.1	4,900	0	20.9	17	9	8.0	22.5	1.1
		A	333	10.4	4,900	0	16.9	18	11	8.0	18.8	1.2
5	T.T.	B	337	9.7	4,000	4	31.5	24	10	5.7	46.5	1.2
		A	367	10.7	6,500	2	40.2	35	14	6.7	33.3	1.3
6	H.M.	B	396	12.2	5,600	2	21.9	20	6	5.6	15.3	0.8
		A	383	11.8	4,200	5	20.3	18	7	5.2	12.0	0.8
7	I.M.	B	347	10.5	6,800	1	20.3	16	8	5.0	7.3	0.7
		A	341	10.2	4,900	2	29.8	18	11	4.9	7.9	0.8
8	S.A.	B	360	11.1	6,300	2	25.6	24	8	7.0	5.3	0.7
		A	347	10.5	8,900	0	23.3	12	5	4.9	8.4	0.7
9	C. I.	B	247	7.0	6,300	1	37.5	44	16	6.0	8.3	0.6
		A	281	7.9	10,300	1	46.9	31	10	5.6	8.8	0.6
10	C.K.	B	349	9.8	8,400	0	43.7	17	8	6.2	6.6	0.8
		A	311	8.5	9,300	0	40.3	35	16	5.5	9.1	0.8
11	A.Y.	B	332	10.1	6,700	2	28.0	15	3	6.0	14.2	0.8
		A	331	10.4	4,300	2	24.0	17	5	4.9	16.8	0.8
12	H.S.	B	455	13.0	13,600	0	24.7	37	25	6.0	30.5	1.4
		A	422	12.5	5,700	3	29.4	17	15	6.2	22.4	1.4
13	S.B.	B	393	11.7	5,500	1	12.9	488	655	18.0	19.5	1.3
		A	381	11.1	4,600	2	16.7	92	223	12.3	17.6	1.3
14	T.O.	B	283	8.4	4,600	0	47.9	38	43	6.8	68.8	3.1
		A	275	7.9	2,700		21.8	41	30	6.3	37.9	1.9
15	K.Y.	B	397	11.0	4,100	2	29.8	21	11	6.4	17.9	1.3
		A	388	10.7	4,800	6	28.9	19	13	6.1	16.3	1.3
16	R. I.	B	360	11.0	9,400	0	15.4	26	14	7.2	29.5	1.1
		A	353	10.8	5,500	1	21.5	20	13	7.2	23.9	1.0
17	E.Y.	B	380	9.0	5,000	0	26.9	27	12	10.3	19.2	1.2
		A	353	8.5	5,800	0	29.5	23	12	8.7	15.2	1.2

B : Before A : After

Enterobacter, *Pseudomonas* などの検出頻度が高い³⁾。

近年、化学療法剤の開発はめざましく、優れた薬剤が次々と開発され、特に1980年代に入り第3世代セフェム剤の登場により *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌感染症の治療成績は著しく向上した。しかし、一方で菌交代としての黄色ブドウ球菌の出現が問題となっている^{4,5)}。また肺炎の起炎菌として肺炎球菌の重要性は不変であり⁶⁾、これらのグラム陽性菌を含めた治療が必要である。

第2世代セフェム剤であるCTMはグラム陽性菌、グラム陰性菌ともに優れた抗菌活性を有し、臨床的有用性の高い薬剤である。このCTM-HEはCTMのエステル型プロドラッグで、経口投与された本剤は生体内でCTMとなるため、既存の経口セフェム剤に比し抗菌スペクトルは巾広く、しかも強い抗菌力をもつ薬剤である。

今回、私どもが対象とした高齢者17例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめとする基礎疾患を有し、17例中14例(82%)が寝たきりの状態であった。感染症の重症度は全例が軽症ないし中等症であったが、この様な背景において62.5%の有効率が得られた点は評価しうる成績であり、本剤のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する巾広い抗菌力を反映したものと考えられる。

細菌学的効果からみると、*S. aureus* 2株中1株、*S. pneumoniae* 1株、*E. coli* 4株中3株は除菌された。本剤投与後も不変であった菌は *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *P. aeruginosa* で、投与後出現菌としては、*K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *E. agglomerans*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* などがみられ、これらのグラム陰性菌に対しては、本剤の抗菌力はやや劣ると考えられた。

無効例は4例みられたが、症例1は肺癌末期にお

ける気道感染症であり、症例3は、その後CTMの点滴静注で改善しており、血中濃度が関係していたと考えられる。症例6と10は起炎菌が各々 *M. morganii*, *P. aeruginosa* であり、本剤の抗菌力の及ばない菌種であったことによると考えられた。

副作用および臨床検査値異常は認められず、症例14は元来白血球数が3000/mm³前後であり、本剤使用後2700/mm³となったが使用前値に復したと考えられた。高齢者では他の薬剤と同様に化学療法剤による副作用、検査値異常が出現し易い傾向にあるが³⁾、今回の検討において副作用、検査値異常が全くみられなかったことは、本剤の優れた安全性を示していると考えられた。ただし、16例中5例(31%)において好酸球がやや増加傾向にあり、 β -ラクタム剤である本剤はアレルギー反応をひきおこす可能性が考えられ、注意が必要と思われた。

以上、基礎疾患を有した高齢者を対象として、臨床的有效率62.5%の成績が得られ、CTM-HEの高齢者に対する有用性、安全性が示唆された。

文 献

- 1) 武田薬品工業株式会社：SCE-2174 参考資料。1986
- 2) 島田 馨：老年者感染症の起炎菌。Geriat, Med, 21: 1921~1925, 1983
- 3) 山本俊幸, 鈴木幹三：宿主要因と化学療法, 老人。化学療法の領域 2: 44~49, 1986
- 4) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 滝沢正子, 山本素子, 吉友和夫, 加藤錠一, 加藤政仁, 武内俊彦：高齢者咽頭菌叢に関する研究。感染症学雑誌 58: 304~311, 1984
- 5) 山本和英：感受性検査における薬剤の選択—高齢者医療の立場より—。第10回イブニングカンファレンス抄録集, 1986
- 6) 谷本普一, 蝶名林直彦, 鈴木幹三, 中田紘一郎, 岡野 弘：肺炎。内科 47: 191~196, 1981

EFFICACY OF CEFOTIAM HEXETIL IN ELDERLY PATIENTS

KAZUHIDE YAMAMOTO, KANZO SUZUKI, SATORU ADACHI
and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-Shi Koseiin Geriatric Hospital,
2-1501 Sekobo, Meito-ku, Nagoya 465, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE) is a new oral cephem antibiotic which is an ester of cefotiam. We investigated the efficacy and safety of CTM-HE in 17 elderly patients. Of the 17, 13 had urinary and 4 lower respiratory tract infection. Excluding one patient whose response was not assessable, clinical response as good in 10 cases, fair in 2, and poor in 4, giving an efficacy rate of 62.5%.

Bacteriological assessment produced the following results. Of two strains of *Staphylococcus aureus*, one was eradicated, while the other was replaced by *Klebsiella oxytoca*. One strain of *Streptococcus pneumoniae* was eradicated, while one strain of *Enterococcus* was replaced by *Pseudomonas aeruginosa*. Of four strains of *Escherichia coli*, three were eradicated and one was replaced by *Enterobacter agglomerans*. One strain each of *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* and *Morganella morganii* persisted. *Serratia liquefaciens* was replaced by *Citrobacter freundii*. Of three strains of *P. aeruginosa*, one decreased and the remaining two strains persisted.

There were no adverse reactions or abnormal laboratory findings noted throughout the test. As the subjects were elderly patients with underlying diseases, the above results suggest that CTM-HE is effective in the treatment of elderly patients.