

Cefotiam hexetil に関する基礎的、臨床的検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・伊藤 剛・多代友紀・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科*

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明

名古屋市立東市民病院内科

加藤錠一・山田保夫

愛知県立尾張病院内科

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は cefotiam (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 の抗菌力および CTM-HE の臨床における有用性について検討した。

1) 抗菌力：CTM について臨床分離菌に対する MIC を測定し cefaclor (CCL) のそれと比較した。*Staphylococcus aureus* 27 株では CTM は 0.39~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あり、CCL より 1 段階程度優れた抗菌力であった。*Escherichia coli* 27 株では CTM は 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にあり CCL より 4 段階程度優れた成績であった。*Klebsiella pneumoniae* 27 株では CTM は 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あり CCL より 2 段階程度優れた成績であった。*Proteus mirabilis* 25 株では CTM は 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あり CCL より 3~5 段階程度優れた成績であった。*Proteus vulgaris* 27 株では CTM は 0.1~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く分布しそのピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあったが CCL は 81% が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布した。*Morganella morganii* 26 株では CTM は 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあったが CCL は全株 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布した。*Serratia* 27 株では CTM は 0.2~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に幅広く分布し 52% が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上にあったが CCL は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に 93% が分布した。

2) 臨床的検討：肺炎 4 例、急性気管支炎 5 例、慢性気道感染症急性増悪 13 例、慢性気管支炎 1 例の計 23 例に CTM-HE を使用し、*Pseudomonas aeruginosa* が分離された慢性気道感染症急性増悪の 1 例と副作用で本剤の投与を途中で中止した慢性気管支炎の 1 例を除く 21 例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。臨床効果は、有効以上は 66.7%，やや有効以上は 85.7% であった。細菌学的效果は *Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Haemophilus influenzae* 3 株、グラム陰性桿菌 1 株が除菌されたが、本剤投与後に *H. influenzae* 2 株、*K. pneumoniae* 2 株、*Serratia marcescens* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株が分離された。副作用として胸やけが 1 例、臨床検査値異常として好酸球増加 2 例がみられたがいずれも軽度であった。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床分離菌感受性, 臨床検討, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品中央研究所で開発された経口用セファロスボリン系抗生剤であり、cefotiam (CTM) を 1-cyclohexyloxy-

carbonyloxyethyl 基でエステル化することにより CTM の消化管からの吸収性を高めたものである。すなわち CTM-HE そのものは抗菌活性を示さないが、経口

投与により腸管壁から吸収され、腸管壁内の非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解を受け、抗菌活性を持つ CTM に変換される。

CTM の抗菌力および CTM-HE の臨床における有用性について検討したのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1) 試験管内抗菌力

昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 9 月までに当科で分離された *Staphylococcus aureus* 27 株、*Escherichia coli* 27 株、*Klebsiella pneumoniae* 27 株、*Proteus mirabilis* 25 株、*Proteus vulgaris* 27 株、*Morganella morganii* 26 株、*Serratia* 27 株、について日本化学療法学会標準法²⁾により CTM の MIC を測定し、cefaclor (CCL) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2) 臨床的検討

各種呼吸器感染症 23 例に CTM-HE を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

(1) 対象症例

投与対象は昭和 61 年 7 月から昭和 61 年 12 月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科、愛知県立尾張病院内科に外来通院または入院し、試験参加の同意を得た 23 例である。男性 12 例、女性 11 例で年齢は 23 歳～76 歳（平均 56.8 歳）である。疾患の内訳は肺炎 4 例、急性気管支炎 5 例、慢性気道感染症急性憎悪 13 例、慢性気管支炎 1 例の計 23 例であり、*Pseudomonas aeruginosa* が分離された慢性気道感染症急性憎悪の 1 例と副作用で本剤の投与を途中で中止した慢性気管支炎の 1 例を除く 21 例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。

(2) 投与量および投与方法

1 日投与量は 300 mg が 17 例、600 mg が 6 例であり、1 日 3 回に分割し朝食後、昼食後および夕食後 30 分に経口で投与した。投与日数は 1～14 日（平均 8.0 日）、総投与量は 0.3～6.6 g（平均 3.2 g）であった。

(3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部 X-P 所見、白血球数、CRP、赤沈値などの改善

を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent)：本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good)：本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (Fair)：本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor)：本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown)：臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失 (Eradicated)，減少 (Decreased)，菌交代 (Replaced)，不变 (Unchanged)，不明 (Unknown) に判定した。

II. 研究成績

1) 試験管内抗菌力

(1) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように CTM の MIC は 0.39～12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CCL は $0.78\sim50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CTM は CCL より 1 段階程度優れた成績であった。

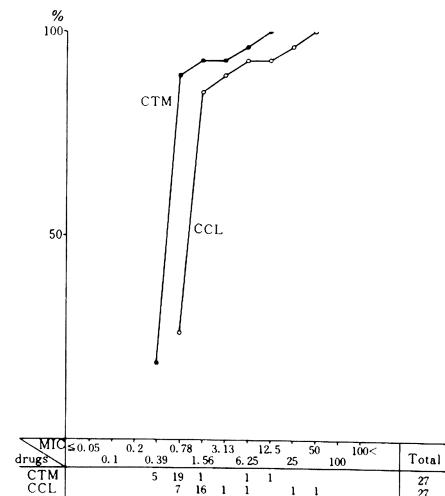


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* (27 strains) (10^6 cells/ml)
CTM : cefotiam, CCL : cefaclor

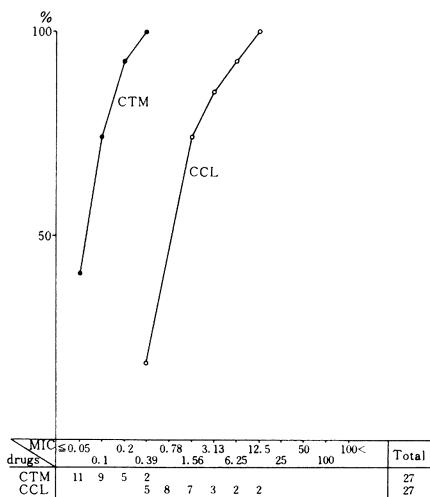


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* (27 strains) (10^6 cells/ml)

CTM : cefotiam, CCL : cefaclor

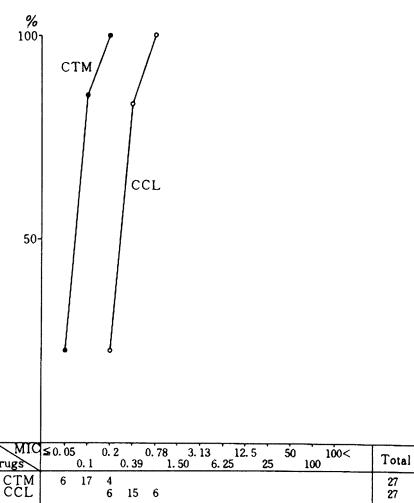


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* (27 strains) (10^6 cells/ml)

CTM : cefotiam, CCL : cefaclor

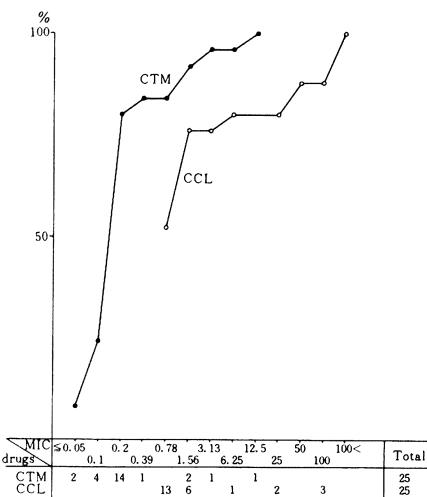


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* (25 strains) (10^6 cells/ml)

CTM : cefotiam, CCL : cefaclor

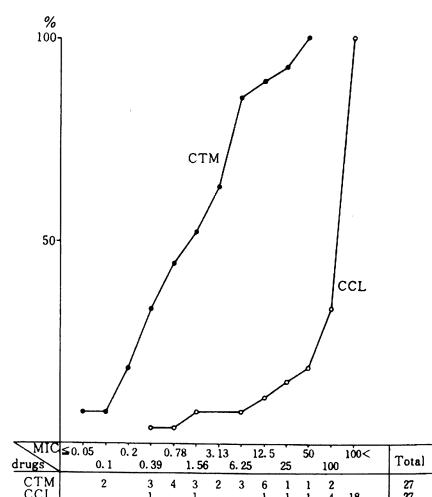


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus vulgaris* (27 strains) (10^6 cells/ml)

CTM : cefotiam, CCL : cefaclor

(2) *E. coli*

Fig. 2 に示すように CTM の MIC は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下～ $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にあった。CCL は 0.39 ～ $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CTM は CCL より 4 段階程度優れた成績であった。

(3) *K. pneumoniae*

Fig. 3 に示すように CTM の MIC は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下～ $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CCL は 0.2 ～ $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CTM は CCL より 2 段階程度優れた成績であった。

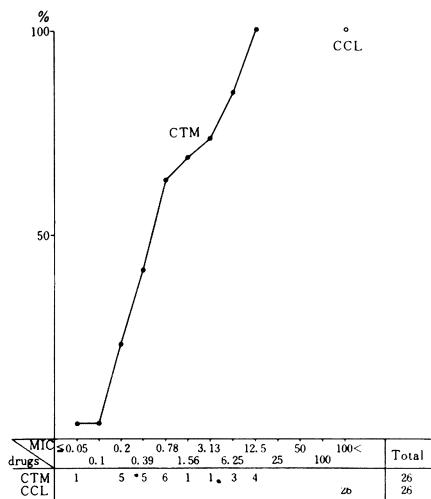


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Morganella morganii* (26 strains) (10^6 cells/ml)
CTM: cefotiam, CCL: cefaclor

(4) *P. mirabilis*

Fig. 4 に示すように CTM の MIC は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下～ $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CCL は $0.78 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布しそのピークは $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CTM は CCL より 3～5 段階程度優れた成績であった。

(5) *P. vulgaris*

Fig. 5 に示すように CTM の MIC は $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く分布しそのピークは $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CCL は $0.39 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布しそのピークは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上にあった。

(6) *M. morganii*

Fig. 6 に示すように CTM の MIC は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下～ $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しそのピークは $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。CCL は全株 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布した。

(7) *Serratia*

Fig. 7 に示すように CTM の MIC は $0.2 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に幅広く分布しそのピークは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上にあった。CCL は $12.5 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布しそのピークは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上にあった。

2) 臨床的検討 (Table 1, 2)

(1) 臨床効果

効果判定対象 21 例中、肺炎 4 例は全例が有効であり、有効率は 100% であった。急性気管支炎 5 例は

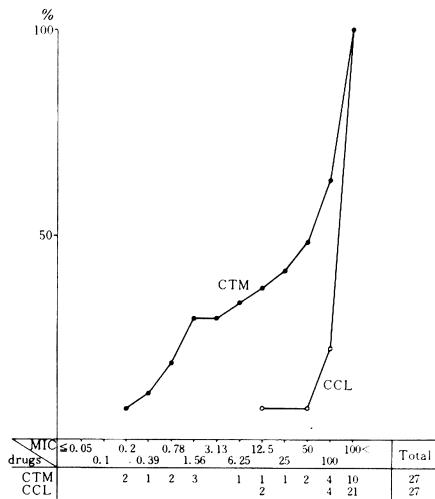


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* (27 strains) (10^6 cells/ml)
CTM: cefotiam, CCL: cefaclor

有効 4 例、やや有効 1 例であり、有効率は 80% であった。慢性気道感染症急性増悪 12 例は有効 6 例、やや有効 3 例、無効 3 例であり、有効率は 50% であった。全体の有効率は 66.7% であった。

(2) 細菌学的効果

Case 4 で分離された *H. influenzae*, Case 7 で分離されたグラム陰性桿菌, Case 17 で分離された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は除菌された。Case 6, Case 18 は normal flora から *H. influenzae* に、Case 11, Case 19 は normal flora から *K. pneumoniae* に、Case 14 は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の複数菌から *S. marcescens* と *P. aeruginosa* にそれぞれ菌交代した。Case 20 は *S. marcescens* が Case 22 は *P. aeruginosa* がそれぞれ持続した。

(3) 副作用

CTM-HE が原因と考えられる自覚的な副作用として胸やけが 1 例みられ本剤投与中止後特に処置することなくすみやかに改善した。臨床検査値異常 (Table 2) として末梢血好酸球増加が 2 例みられたがいずれも軽度一過性であり本剤中止後すみやかに正常となった。

III. 代表例の紹介

Case 2 58 歳、女性、肺炎

心筋梗塞にて入院中、2～3 日前から発熱、咳嗽あり、白血球数 10100, CRP 3+, 胸部 X-P にて左中肺野に浸

Table 1-1 Results of clinical trial with cefotiam hexetil

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1 K.T.	23	M		Pneumonia	Old T.B	0.1×3	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
2 T.T.	58	F		Pneumonia	Myocardial infarction	0.1×3	12	3.6	N.F.	Good	Unknown	—
3 H.M.	44	M		Pneumonia	Lung cancer	0.1×3	8	2.4	N.D.	Good	Unknown	—
4 Y.T.	49	F		Pneumonia	Bronchiectasis	0.1×3	7	2.1	<i>H.influenzae</i> ↓	Good	Eradicated	—
5 T.O.	31	M		Acute bronchitis		0.1×3	7	2.1	N.F. —	Good	Unknown	—
6 T.H.	54	F		Acute bronchitis		0.2×3	7	4.2	<i>H.influenzae</i> ↓	Good	Replaced	—
7 H.O.	26	M		Acute bronchitis		0.1×3	7	2.1	Gram negative bacilli ↓	Fair	Eradicated	—
8 Y.S.	52	F		Acute bronchitis		0.1×3	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—
9 M.T.	63	M		Acute bronchitis		0.1×3	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	Eosino.↑
10 H.S.	61	F		Acute exacerbation	Chronic bronchitis	0.1×3	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—
11 K.U.	56	M		Acute exacerbation	Chronic bronchitis	0.2×3	7	4.2	<i>K.pneumoniae</i> ↓	Good	Replaced	—
12 Y.I.	67	M		Acute exacerbation	Chronic bronchitis Diabetes mellitus	0.1×3	7	2.1	N.D.	Good	Unknown	—

N.D.: Not done N.F.: Normal flora

Table 1-2 Results of clinical trial with cefotiam hexetil

Case No.	Name	Age	sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
13	M.Y.	72	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	0.1×3	7	N.F.	Good	Unknown	Eosino.↑	
14	T.S.	76	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	0.1×3	14	4.2	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> ↓ <i>S.marezens</i> <i>P.aeruginosa</i>	Good	Replaced	
15	C.N.	71	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	0.1×3	14	4.2		Fair	Unknown	—
16	F.B.	57	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	0.1×3	14	4.2		Good	Unknown	—
17	A.K.	63	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis Hypertension	0.2×3	4	2.4	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> ↓ N.F.	Poor	Eradicated	—
18	M.T.	74	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	0.2×3	11	6.6	<i>N.F.</i>	Fair	Replaced	—
19	U.I.	73	M	Acute exacerbation	Emphysema	0.1×3	7	2.1	<i>K.pneumoniae</i>	N.F.	Poor	—
20	T.U.	63	F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	0.1×3	7	2.1	<i>S.marezens</i> ↓ <i>K.pneumoniae</i>	Fair	Unchanged	—
21	Y.H.	42	M	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	0.2×3	7	4.2	<i>N.F.</i>	Poor	Unknown	—
,22	Y.O.	65	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	0.2×3	7	4.2	<i>P.aeruginosa</i> ↓ <i>P.aeruginosa</i>	Unknown	Unchanged	—
23	Y.A.	66	F	Acute bronchitis		0.1×3	1	0.3	N.F.	Unknown	Unknown	Chest discomfort

N.D.: Not done N.F.: Normal flora

Table 2-1 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No.		ESR	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinin	Coombs' direct test
1	B	30	+	482	7,000	25.7	0	10	8	5.9	17		
	A	2	-	491	4,800	23.6	0	13	6	6.6	16		
2	B	35	3+	427	10,100	29.5	0	49	53	6.7	11	0.8	
	A	58		398	4,800	40.3	0	29	38	6.0	11	0.7	
3	B	70	+	363	9,000	23.1	1						
	A	76	+	399	9,800	27.5	2						
4	B	62	2+					27	25	96	14	0.7	
	A	21	-	447	6,300	22.8	2						
5	B	2	-	464	4,200	22.4	10						
	A	5	-	482	4,200	22.2	20	18	15	84	12	0.8	
6	B	34	-	392	8,200	27.0	2	15	10	235			
	A	28	-	398	7,700	23.7	2	17	11	220	18	0.6	-
7	B	3	-	450	4,800	20.6	0	11	8	7.2	13		
	A	3	-	499	5,400	27.0	0	13	10	6.6	14		
8	B	53	+	362	5,100	24.2	0	13	13	85	7	0.9	
	A	30	-	380	5,500	24.5	2	25	18	78	8	0.8	
9	B	48	+	431	7,000	26.1	3	18	10	155	13	1.2	-
	A	31	±	427	6,800	24.3	13	17	11	152	13	1.0	-
10	B	10	-	440	7,200	28.0	8	17	17	62	14	0.8	
	A	18	-	424	7,300	25.8	12	13	16	62	14	0.9	
11	B	37	3+	475	9,000	31.0	1	22	28	131	14	0.8	-
	A	7	+	496	8,900	40.6	0	19	18	108	14	0.9	-
12	B	25	+	439	9,100	12.3	0	78	95	122	11	0.9	
	A	20	-	453	4,200	13.1	2	80	93	124	8	1.0	

B : Before

A : After

潤影を認め肺炎と診断し本剤を投与した。1回 100 mg, 1日 3回, 12日間投与により自覚症状改善し, 白血球数正常となり, 胸部 X-P 所見の改善もみられ有効と判定した。

Case 4 49歳, 女性, 肺炎

気管支拡張症にて治療中, 2~3日前から発熱, 咳嗽, 喘息があり胸部 X-P にて右下肺野に浸潤影を認め入院となった。入院時, CRP 2+, 咳痰から *H. influenzae* が分離された。本剤 1回 100 mg, 1日 3回, 7日間投与によりCRP陰性化し胸部 X-P 所見, 自覚症状などの改善がみられ有効と判定した。

Case 8 52歳, 女性, 急性気管支炎

4~5日前より発熱, 咳嗽, 喘息があり来院, 本剤を投与した。1回 100 mg, 1日 3回, 7日間投与により自覚症状改善し, CRP +→-となり有効と判定した。

Case 11 56歳, 男性, 慢性気道感染症急性憎悪

慢性気管支炎にて治療中 4日前より発熱に伴い喀痰の膿化をきたした。本剤 1回 200 mg, 1日 3回, 7日間投与により解熱し, 喀痰の性状の改善もみられ, CRP 4+→+, 赤沈 37→7 mm となり有効と判定した。なお喀痰からは本剤投与前には normal flora のみであったが, 投与終了時には *K. pneumoniae* が分離された。

Case 14 76歳, 男性, 慢性気道感染症急性憎悪

慢性気管支炎にて治療中 6~7日前より喀痰量増加し膿化をきたした。本剤 1回 100 mg, 1日 3回, 14日間投与により, 喀痰量減少し, 性状の改善もみられ, CRP 2+→+, 赤沈 37→27 mm となり有効と判定した。なお喀痰からは本剤投与前には *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の複数菌が分離されたが, 投与終了時には *S. marcescens* と *P. aeruginosa* に菌交代した。

Table 2-2 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No.		ESR	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinin	Coombs' direct test
13	B	82	6+	439	13,400	12.9	0	51	161	156	19	1.4	
	A	50	+	459	7,700	31.4	0	65	99	183	15	1.1	
14	B	37	2+	382	4,400	16.4	5	8	6	6.0	22	1.3	
	A	27	+	389	4,400	18.5	16	10	8	5.7	24	1.4	
15	B	72	5+	400	10,200	21.7	0	14	17	93	17	1.0	
	A	58	±	358	6,300	37.5	2	17	14	94	18	0.7	
16	B	45	±	392	6,400	18.3	0	11	7	62	13	0.8	
	A	18	—	411	5,400	17.9	4	14	17	63	13	0.9	
17	B	22	4+	461	14,600	30.6	0	15	10	192	17	0.8	—
	A	62	2+	437	5,600	41.5	2	13	14	211	18	0.6	—
18	B	56	4+	425	7,300	12.8	0	12	9	147	17	1.2	—
	A	40	+	406	5,000	12.4	0	17	12	156	20	1.2	—
19	B	52	±	437	6,400	33.3	4	11	9	104	13	0.7	—
	A	30	—	457	7,200	40.8	1	11	10	108	17	0.8	
20	B	35	±	434	11,500	38.7	4	9	7	246	15	0.6	—
	A	25	—	417	11,800	31.5	8	12	6	247	19	0.6	—
21	B	9	+	544	9,600	39.1	0	18	26	131	15	0.9	—
	A	11	3+	534	13,000	38.7	5	25	34	130	12	1.0	—
22	B	60	4+	428	5,900	31.1	0	13	12	201	10		—
	A	48	±	477	8,600	48.6	3	13	12	178	11		—
23	B		+	397	6,300	19.9	5	15	9	7.8	15	0.8	
	A												

B : Before

A : After

Case 18 74 歳、男性、慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症にて治療中 2~3 日前より微熱、咳嗽とともに喀痰の膿化をきたした。本剤 1 回 200 mg、1 日 3 回、11 日間投与により解熱し、CRP 4+ → + となつたが、咳嗽、喀痰の性状の変化なくやや有効と判定した。なお喀痰からは本剤投与前には normal flora のみであったが、投与終了時には *H. influenzae* が分離された。

IV. 考 索

CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持つ注射用のセファロスポリン剤であり、すでに臨床各科で使用され高い有用性が報告されている。CTM-HE は CTM のエステル型プロドラッグであり、経口投与により生体内で 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桿菌に対し既存の経口セファロスポリン剤よりも優れた抗菌力を示し、とくに既存の経口セファ

ロスボリン剤が弱い抗菌力しか示さない cephalixin 耐性 *E. coli*, インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *H. influenzae* などにも優れた抗菌力を示している¹⁾。私共も CTM の抗菌力を測定し既存の経口セファロスボリン剤である CCL と比較した。その結果、CTM は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して CCL より優れた抗菌力を示した。また CCL が抗菌力を示さない *P. vulgaris*, *M. morganii* に対しても比較的よい抗菌力を示した。しかし *Serratia* に対しては CTM は CCL よりも優れてはいるが MIC は 52% が 100 µg/ml 以上にあった。

また、CTM-HE は *K. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染症および *P. mirabilis* によるマウス尿路感染症において、経口投与により他の経口セファロスボリン剤より強い感染防御あるいは治療効果を示したと報告されている¹⁾。

この様な特徴を有する CTM-HE の臨床面での有用性を検討するため、肺炎 4 例、急性気管支炎 5 例、慢性気道感染症急性増悪 13 例、慢性気管支炎 1 例の計 23 例に CTM-HE を使用した。そして *P. aeruginosa* が分離された慢性気道感染症急性増悪の 1 例と副作用で本剤の投与を途中で中止した慢性気管支炎の 1 例を除く 21 例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。その結果、臨床効果は有効以上は 66.7% であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* 2 株、*H. influenzae* 3 株、グラム陰性桿菌 1 株が除菌されたが、本剤投与後に *H. influenzae* 2 株、*K. pneumoniae* 2 株、*S. marcescens* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株が分離された。個々に検討すると、肺炎や急性気管支炎などの急性の呼吸器感染症に対しては高い有効率が得られたが、慢性気道感染症急性増悪に対する有効率は低値であった。しかしながらやや有効と判定した 4 例は、CRP は著明に改善したが基礎疾患

の慢性気道感染により自覚症状の改善が遅れ、そのため評価を 1 ランク下げたものが 2 例と、本剤投与前 CRP が土～であり自覚症状のみで感染症状の乏しく抗生素の効果を期待しがたいものが 2 例であり、これを考慮すれば本剤の有効率は高いと考えられた。副作用として胸やけが 1 例、臨床検査値異常として好酸球增加 2 例がみられたがいずれも軽度であった。

以上、CTM-HE は各種呼吸器感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えた。

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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法の再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL

MASAHIKO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI,

TORU MATSUURA, Go ITO,

TOMONORI TASHIRO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University,

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI

Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital, Nagoya

JOICHI KATO and YASUO YAMADA

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital, Ichinomiya

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a cefotiam (CTM) pro-drug which is an ester derivative, exhibits antibacterial activity *in vivo*. We evaluated the activity of CTM and the clinical efficacy of CTM-HE.

1) Antibacterial activity

The MICs of CTM were determined for clinically isolated organisms and the results compared with those of cefaclor (CCL).

CTM was more active than CCL against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* and *Serratia*.

2) Clinical evaluation

CTM-HE was administered to a total of 23 patients, i. e. 4 with pneumonia, 5 with acute bronchitis, 13 with acute exacerbation of chronic RTI, and 1 with chronic bronchitis.

We evaluated the clinical efficacy in 21 patients, and side effects and laboratory findings in 23 patients. The efficacy rate was 66.7%.

Bacteriologically, 2 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 3 of *Haemophilus influenzae* and 1 of a Gram-negative bacterium were eradicated, but 2 strains each of *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated after CTM-HE administration.

As for adverse events, heartburn was observed in one patient, and as an abnormal laboratory finding, eosinophilia was noted in 2. These symptoms were, however, mild.