

Cefotiam hexetil にかんする臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人
谷澤伸一・坂元一夫・田原 旭・河瀬吉雄
多根病院内科*

Cefotiam の4位のカルボキシル基をエステル化したプロドラッグ cefotiam hexetil (CTM-HE) を呼吸器感染症患者に投与し有効性ならびに安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

慢性気管支炎急性増悪2例、肺炎3例に対して、cefotiam hexetil 1回200mg 宛1日3回、7～14日間、毎食後に経口投与した。

経過不明のため判定より除外した1例を除いて、慢性気管支炎急性増悪2例は有効、肺炎2例中1例有効、1例無効の臨床効果が認められた。

細菌学的効果は3例について検討し、*Streptococcus pneumoniae* 2株は消失したが、*Haemophilus influenzae* 1株は残存した。

軽度の好酸球増多1例以外に、cefotiam hexetil 投与に伴う自他覚的異常反応ならびに臨床検査値の異常化は認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床的研究, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174), (+)-(RS)-1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl (6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate dihydrochloride]は、cefotiam (CTM) の4位のカルボキシル基をエステル化することによって消化管からの吸収性を高めた経口剤である。本剤は、経口投与後消化管から吸収され、小腸粘膜組織のエステラーゼによって加水分解を受け、活性のCTMとして血中に移行し抗菌力を発揮することになる、いわゆるCTMのプロドラッグである。

今回このCTM-HEを、少数例ながら呼吸器感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和61年8月から同年12月の間に、多根病院内科を受診した慢性気管支炎急性増悪2例、肺炎3例に対して、CTM-HE 1回200mg 宛、1日3回、7

～14日間、毎食後に経口投与した。

Table 1にCTM-HE投与症例の年齢、性別、原因菌、CTM-HE投与量を一括表示した。なお、これらの症例はすべて軽症例であった。

治療効果の判定に際して、CTM-HE投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、CTM-HE投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効、CTM-HE投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CTM-HE投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはCTM-HE投与により明らかに症状の改善を認めてもCTM-HE投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、CTM-HE投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、CTM-HE投与前後の起炎菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお、CTM-HE投与後喀痰が完全に消失し、細菌学的検索が不可能になった場合も起炎菌は消失したものと判断した。一方、治療効果の判定と平行して、CTM-HEの副作用の有無の検討を目的として、自他覚症状の観察を行うとともに、CTM-HE投与前後の末梢血液像、

肝・腎機能, 尿所見などの臨床検査を実施した。

2. 成 績

CTM-HE 投与5例の治療成績は Table 1 に示したとおりである。

症例5は CTM-HE 投与後予定日に受診しなかったため, 正確な効果判定が不可能となり, 脱落とした。他の4例において, 有効3例, 無効1例の臨床効果が認められた。細菌学的効果を検討し得たのは3例であったが, *Streptococcus pneumoniae* 2株はともに消失, *Haemophilus influenzae* 1株はCTM-HE 投与後も残存した。

以下, 各症例について経過の概要を記載する。

症例1 78歳, 女, 慢性気管支炎急性増悪

かなり以前から咳嗽, 喀痰が出発していた患者である。昭和61年7月下旬から粘膿性痰が増加, 咳嗽増強を認めた。発熱なし。CTM-HE 投与後喀痰著減し, 非膿性となり, 有効と判断した。CTM-HE 投与前, 喀痰から *S. pneumoniae* を分離したが, CTM-HE 投与により消失した。

症例2 67歳, 女, 慢性気管支炎急性増悪

数年前から咳嗽, 喀痰が持続し, とまどき急性増悪を反復していた。昭和61年5月呼吸不全状態で入院, ceftizoxime, cefsulodin の投与により感染症状は消失したが, 抗生剤投与中止約1カ月後から再び膿性痰増加し, 赤沈値の亢進を認めるようになった。CTM-HE 投与により, 喀痰量減少し, 膿性痰は粘膿性痰と改善を認めたため, 有効と判定した。CTM-HE 投与前, 喀痰より *H. influenzae* を分離していたが, CTM-HE 投与後も残存した。

症例3 73歳, 女, 肺炎

糖尿病, 高血圧症のコントロール中, 昭和61年8月14日より39°Cの発熱あり, 近医を受診投薬を受け解熱したが, 咳嗽が持続するため受診した。胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め, 肺炎との診断のもとにCTM-HE 投与を開始した。CTM-HE 投与1週間後には咳嗽喀痰消失し, 胸部レ線像も完全に正常化した。CTM-HE 投与前, 喀痰から *S. pneumoniae* を分離したが, CTM-HE 投与によって喀痰消失, 起炎菌も消失したものと判断した。

症例4 77歳, 男, 肺炎

糖尿病, 高血圧症コントロール中, 昭和61年11月21日頃から咳嗽を訴えるようになった。喀痰の咯出無し。1月26日入院時, 胸部レ線像で左下野に浸潤影を認めた。発熱なし。CTM-HE 投与後も咳嗽持続し, 1週間後

Table 1 Clinical details of patients treated with cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying dis. and/or Complications	Causative organism	Administration of cefotiam hexetil Daily dose, Duration	Clinical effect	Bact. effect	Side effect
1	78	F	Chronic bronchitis acute exacerbation	Hypertension, Old pulm. tbc.	<i>S. pneumoniae</i>	200 mg × 3, 14 days	Good	Eradicated	—
2	67	F	Chronic bronchitis acute exacerbation	—	<i>H. influenzae</i>	200 mg × 3, 14 days	Good	Persisted	—
3	73	F	Pneumonia	Diabetes m. Hypertension	<i>S. pneumoniae</i>	200 mg × 3, 7 days	Good	Eradicated	—
4	77	M	Pneumonia	Diabetes m. Hypertension Old pulm. tbc.	?	200 mg × 3, 12 days	Poor	?	—
5	75	F	Pneumonia	—	?	200 mg × 3, ?	D.O.	D.O.	D.O.

D.O.: Drop out

Table 2 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case NO.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (K-A)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	445	11.6	6500	4	13	6	3.0	23	1.2
	After	435	11.3	6200	4	14	5	3.1	19	1.2
2	Before	439	13.9	6200	4	9	4	6.7	16	0.8
	After	470	14.6	6100	9	14	8	7.8	14	0.9
3	Before	373	11.9	8400	1	17	12	4.9	11	1.1
	After	372	11.6	6800	1	16	9	4.5	11	1.0
4	Before	401	13.2	7800	0	48	40	7.3	17	1.1
	After	402	12.6	5500	2	47	33	6.9	11	1.0
5	Before	395	13.0	6500	7	14	7	5.2	14	0.9
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—

の胸部レ線像で陰影の増強を認め、無効と判断した。本症例は、CTM-HE 投与中止後、ofloxacin (OFLX) の投与により症状、レ線像の軽快を認めた。なお、起炎菌は不明であった。

症例5 75歳、女、肺炎

約6カ月前から咳嗽持続し、数日前から増強したため来院した。胸部レ線像で左S8領域に浸潤影を認め肺炎と診断した。CTM-HE 投与を開始したが、便秘による腹痛のため近医を受診し、予定日に来院せずCTM-HE 投与中断となったため、効果判定より脱落とした。

以上、5例において、CTM-HE 投与に伴う自他覚的異常反応は全く認められなかった。また、CTM-HE 投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりであり、症例2においてCTM-HE 投与後好酸球が9% (白血球数 $6,100/\text{mm}^3$) と軽度の増加を示した以外、本剤投与に起因した臨床検査値の異常化は認められなかった。なお症例2の好酸球は、CTM-HE 投与中止約1カ月後の検査において正常化していることが認められた。

3. 総括ならびに考案

CTM-HE はCTMのプロドラッグであり、200 mg 経口投与後の血清中CTM濃度のピーク値は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後を示すことが認められている¹⁾。この血清中CTM濃度は、CTMの常用量1gを1時間で点滴静注した場合の最高血清中濃度 $50\sim 60 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、あるいは2時間で点滴静注した場合の最高血清中濃度 $25\sim 30 \mu\text{g}/\text{ml}$ ²⁾に比較してかなり低値である。し

かし一方において、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*などの呼吸器感染症の主要な起炎菌に対するCTMの抗菌力が既存の経口セフェム剤に比較してかなり優れていることから、呼吸器感染症に対して、既存の経口セフェム剤よりも優れた効果が発揮されるのではないかと期待される薬剤である。

今回、慢性気管支炎急性増悪2例、肺炎3例に対して、本剤1回200 mg 宛、1日3回の投与を行った成績をみると、1例の脱落例を除いて、4例中3例有効、1例無効の臨床効果が認められた。細菌学的には*S. pneumoniae* 2株は消失をみたが、*H. influenzae* 1株はCTM-HE 投与によって除菌することが不可能であった。今回の投与対象はいずれも軽症例であったにもかかわらず、無効症例が1例存在し、しかもその症例はCTM-HE 中止後OFLXの投与によって速やかに軽快を示したこと、また*H. influenzae*の1株が除菌し得なかったことなど、その治療効果は必ずしも満足し得るものではなかったが、重大な副作用がみられなかったことより、軽症の呼吸器感染症には使用し得る抗菌薬の1つになり得るのではないかと考えられた。

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) SCE-963。第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, 1978

CLINICAL STUDY ON CEFOTIAM HEXETIL

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE,

AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA, KAZUO SAKAMOTO, AKIRA TAHARA, YOSHIO KAWASE

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, 1-2-31 Sakaigawa, Nishi-ku, Osaka 550, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a pro-drug obtained by esterification of the carboxyl group of cefotiam, was given to patients with respiratory tract infection and its efficacy and safety were evaluated.

Two patients with acute exacerbation of chronic bronchitis and 3 with pneumonia were given cefotiam hexetil at an oral dose of 200 mg after meals three times a day for 7 to 14 days.

One patient was excluded from evaluation because his clinical course was unknown. Clinical response was good in the 2 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, and in 2 patients with pneumonia, good in 1 and poor in 1.

As for bacteriological effect, 2 strains of *Streptococcus pneumoniae* were eradicated and 1 of *Haemophilus influenzae* persisted.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed except slight eosinophilia in 1 patient.