

Cefotiam hexetil の呼吸器感染症に対する臨床的検討

二木芳人・中川義久・梅木茂直
渡辺正俊・川根博司・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

注射用セフェム剤 Cefotiam のエステル型経口剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) につき、慢性気道感染症 11 例を対象に臨床的有効性および安全性について検討を行い以下の成績を得た。

1) 慢性気管支炎の感染増悪 2 例、下気道感染を伴う喘息 3 例、肺気腫の感染増悪 1 例および感染を伴う気管支拡張症 5 例に対する CTM-HE 1 日 300~600 mg, 7~15 日間使用の有効率は有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例の 72.7% であり、1 日 300 mg 投与例では喀痰中の *Haemophilus influenzae* を除菌し得なかった。

2) 臨床的副作用あるいは臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。

以上の結果、CTM-HE は慢性気道感染症に 1 日 600 mg 以上の投与量で有用性が期待され、かつ安全性も高い薬剤であると考えられた。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は注射用セフェム剤 cefotiam (CTM) のエステル型経口剤であり、CTM の 4 位のカルボキシル基をエステル化する事によって消化管吸収性が高められた prodrug である¹⁾ (Fig. 1)。

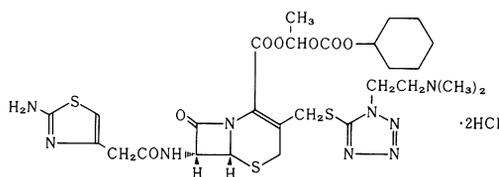


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

CTM はグラム陽性、陰性の幅広い菌種に対し強い抗菌力を示し、その有用性、安全性についてはすでに高い評価が得られているが^{2,3)}、CTM-HE は 200 mg の食後内服で CTM の最高血中濃度 2.32 μg/ml が得られ³⁾、その優れた抗菌力、抗菌スペクトルと合わせて考えれば経口剤としては十分な有用性が期待し得る。

今回我々はこの CTM-HE について、呼吸器感染症例 11 例を対象にその臨床的有効性ならびに安全性につい

て検討したので以下にその成績を報告する。

対象ならびに研究方法

対象は 1986 年 8 月から 1987 年 3 月の間に、当川崎医科大学呼吸器内科の外来を受診した呼吸器感染症例 11 例で、疾患の内訳は慢性気管支炎の感染増悪 2 例、下気道感染を伴う喘息 3 例、肺気腫の感染増悪 1 例および感染を伴う気管支拡張症 5 例のいずれも中等症以下の慢性気道感染症例であった。

CTM-HE の投与法は 1 回 100~200 mg の 1 日 3 回毎食後投与とし、投与期間は 7 日から 15 日間であった。

効果判定は咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の 4 段階とした。さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安全性を評価した。

* 〒 701-01 倉敷市松島 577

Table 1 Clinical efficacy of cefotiam hexetil

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying dis. or Complication	Isolated Organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1. Y.I.	67 F	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	Normal flora	200mg×3×7	Unknown	Good	—
2. I.T.	77 M	Chronic bronchitis	Benign prostatic hypertrophy	<i>H. influenzae</i>	100mg×3×7	Persisted	Poor	—
3. Y.N.	50 F	Bronchial asthma with infection	Hypertension	<i>H. influenzae</i>	200mg×3×7	Eradicated	Good	—
4. S.O.	52 F	Bronchial asthma with infection	Depression	<i>H. parainfluenzae</i>	100mg×3×10	Unknown	Good	—
5. K.N.	36 M	Bronchial asthma with infection	None	Normal flora	200mg×3×7	Unknown	Good	—
6. K.D.	79 M	Pulmonary emphysema	None	Normal flora	200mg×3×7	Unknown	Good	—
7. R.O.	58 F	Bronchiectasis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	200mg×3×7	Eradicated	Good	—
8. D.Y.	18 M	Bronchiectasis	None	Normal flora	200mg×3×7	Unknown	Fair	—
9. C.M.	74 F	Bronchiectasis	None	<i>Klebsiella</i> sp.	200mg×3×7	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> sp.	Good	—
10. M.H.	44 M	Bronchiectasis	Respiratory failure	Normal flora	200mg×3×14	Unknown	Fair	—
11. M.O.	65 F	Bronchiectasis	None	Normal flora	200mg×3×15	Unknown	Good	—

成 績 考 案

Table 1 に本剤使用症例とその臨床成績を示した。

症例 1, 2 の慢性気管支炎の 2 症例では, 1 日 600 mg 投与の症例 1 では咳嗽, 喀痰などの臨床症状の改善が得られ有効と考えられたが, 1 日 300 mg 投与の症例 2 では 7 日間の投与で症状の改善も明らかでなく, また喀痰中の *Haemophilus influenzae* は治療後も 2×10^8 コ/ml が存続し無効と評価した。

症例 3~6 の下気道感染を伴う気管支喘息例 3 例および肺気腫の感染増悪の 1 例は, いずれも 1 日 300~600 mg, 7~10 日の本剤の治療で自覚症状の明らかな改善を得, 有効であった。症例 3 の起炎菌である *H. influenzae* は投与後消失した。

症例 7~11 の気管支拡張症の感染例では, いずれも 1 日 600 mg, 7~15 日間の投与としたが有効 3 例, やや有効 2 例の 60% の有効率であった。症例 8 の 18 歳男子は, *H. influenzae* による感染増悪をくり返す症例で, 本剤投与前に ofloxacin による治療を行ったが同剤投与中に再燃を来し CTM-HE に変更したものである。7 日間の治療で症状は改善し有効と考えられたが, 本剤中止翌々日には熱発し, また白血球数の改善なども得られておらず, やや有効とした。

症例 10 も永年の経過を有し, 慢性呼吸不全状態にある気管支拡張症例であるが, β -lactamase 産生の *Haemophilus parainfluenzae* のみを喀痰中に認め, 従来 β -lactamase 阻害剤配合ペニシリン剤や T-2588, CS-807 の新しい経口セフェム剤で有用性が認められていた。今回は喀痰中には同菌を証明し得なかったが, 本剤を 1 日 600 mg, 14 日間使用した結果, 症状の改善傾向は得られたが十分でなく, やや有効と評価した。

その他の 3 症例はいずれも有効であり, 症例 7 の *H. influenzae* は本剤投与後除菌されたが, 症例 9 の *Klebsiella* sp. は存続し, また一時 *Pseudomonas aeruginosa* の出現をみた。

以上 11 例の慢性気道感染症に対する CTM-HE の有効率は有効 8 例, やや有効 2 例, 無効 1 例の 72.7% であった。

自覚的副作用は全例にみられず, また Table 2 に示す如く, 検査し得た範囲で本剤投与によると思われる異常変動を呈したものはなかった。

注射用 CTM は呼吸器感染症に対する第一次選択剤として広く使用されており, 特に肺炎を中心とする急性感染症での有用性は高く評価し得るものである²⁾。CTM の抗菌力を既存の経口セフェム剤 cefaclor (CCL) と比較すると, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* の *P. aeruginosa* を除く呼吸器感染症の主要病原体に対し, いずれも CCL に 1~3 段階優る抗菌力が示されている³⁾。他方, CTM-HE の経口投与後の CTM 血中濃度をみても, 健康成人の食後 100 mg 単回投与では最高血中濃度 1.28 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg では 2.32 $\mu\text{g/ml}$ と CCL の常用投与量 250~500 mg 投与後のそれに比しやや低値であり, 血中半減期も CCL の 1 時間程度に比し 0.6 時間と短い³⁾。

したがって, この各々の関連から CTM-HE の呼吸器感染症に対する適正投与量を考察する必要があると考えられる。内科領域の全国集計成績⁴⁾では, 1 日 200~300 mg 投与群と 400~1200 mg 投与群での呼吸器感染症に対する有効率では有意の差はみられておらず, 慢性気道感染症例にも 1 日 200~300 mg で 75% の比較的良好的成績が示されているが, 今回の我々の成績では, 1 例のみであるが 1 日 300 mg で *H. influenzae* の除菌が得られなかった症例もみられ, また, 全国集計成績⁴⁾での *H. influenzae* の除菌率も 62.5% と new quinolones に比してもやや低値である事も勘案すれば, やはり慢性気道感染症例では 600 mg 以上の 1 日量が好ましいと考えられる。

他方, 本剤の安全性については, 我々の検討症例では自覚的副作用あるいは臨床検査値の異常ともに全例にみられなかったが, 全国集計成績⁵⁾では 1734 例中 61 例, 3.5% の副作用発現率と, 1116 例中 67 例, 6.0% の臨床検査値異常発現例数が報告されており, この数字は従来の経口セフェム剤に比しても問題のない成績であるが, 若干投与量の多い例で高い傾向もみられるので注意を要する。

以上の結果, CTM-HE は慢性気道感染症に対しても従来の経口セフェム剤に比してより高い有用性が期待し得る薬剤と考えられたが, その適正投与量については今後比較試験成績などからもさらに十分な検討を必要とすると考えられる。

Table 2 Laboratory findings of patients treated with cefotiam hexetil

Case	Ht %		Hb g/dl		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$		WBC / mm^3		Eosino %		S-GPT i.u.		S-GOT i.u.		Al-pase i.u.		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1. Y.I.	33.4	35.1	11.2	11.6	380	398	4,400	4,500	4	3	9	11	13	12	73	67	16	19	0.8	0.8
2. I.T.	40.6	39.9	13.4	13.3	423	409	4,800	5,000	5	1	10	10	18	15	44	43	24	19	0.9	0.8
3. Y.N.	38.0	39.2	11.9	12.3	403	415	6,800	7,100	7	10	7	21	14	15	58	57	12	20	0.8	0.8
4. S.O.	37.4	37.2	12.1	12.0	427	420	4,300	5,200	3	0	14	15	17	15	55	53	10	11	0.7	0.7
5. K.N.	44.5	45.8	14.7	15.0	485	494	5,400	5,400	8	9	30	25	21	22	52	49	13	12	1.1	1.0
6. K.D.	38.3	37.3	12.7	12.1	428	411	5,500	4,900	1	1	11	12	15	15	70	70	9	11	1.0	1.0
7. R.O.	38.1	39.5	12.2	12.6	404	416	4,300	3,600	1	1	12	11	14	19	61	62	14	11	0.5	0.6
8. D.Y.	43.1	43.6	14.2	14.1	506	505	8,200	10,900	3	1	7	6	12	11	70	70	11	10	0.9	0.8
9. C.M.	34.5	33.6	11.0	10.6	348	340	6,000	4,300	3	3	7	6	14	14	50	47	17	21	0.8	0.8
10. M.H.	32.5	—	9.7	—	426	—	7,600	—	0	—	20	—	27	—	62	—	10	—	0.8	—
11. M.O.	—	36.6	—	12.3	—	407	7,400	3,900	—	2	—	14	—	10	—	58	—	13	—	0.6

— : Not tested

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 pro-drugs of cefotiam. J. Antibiot. 40: 81~90, 1987
- 2) 副島林造, 松島敏春, 田野吉彦, 溝口大輔, 二木芳人, 繁治健一: Cefotiam (SCE-963) に関する研究. Chemotherapy 27 (S-3) : 334~340, 1979
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 原 耕平, 熊澤浄一: SCE-2174, ブックレット, 第 35 回日本化学療法学会総会, 盛岡, 1987

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOSHIHITO NIKI, YOSHIHISA NAKAGAWA, SHIGENOBU UMEKI, MASATOSHI WATANABE,
HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE), an orally active ester pro-drug of cefotiam, was administered to 11 patients with chronic respiratory tract infection. Clinical efficacy and safety were evaluated.

1) Eleven patients with chronic respiratory tract infection (chronic bronchitis 2, asthma with infection 3, pulmonary emphysema with infection 1, bronchiectasis with infection 5) were treated with 300-600 mg daily of oral CTM-HE for 7 to 15 days. The efficacy rate was 72.7% (good in 8, fair in 2, poor in 1). In one case of chronic bronchitis, the causative organism, *Haemophilus influenzae* was not eradicated by a 300 mg daily dose of CTM-HE.

2) As for adverse reactions, neither objective symptoms nor abnormal laboratory findings were noted in any patients.

From the above results, we consider CTM-HE to be a useful drug for chronic respiratory tract infections at a daily dose of 600 mg or more.