

## Cefotiam hexetil の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・石丸敏之・高木宏治

九州大学医学部第一内科・医療技術短大部\*

山根章敬・林田一洋

早良病院内科

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で cefotiam の prodrug である cefotiam hexetil (CTM-HE) について、基礎的、臨床的検討を行った。

1) 臨床分離菌に対する抗菌力を cefotiam hexetil の活性体である cefotiam を用い、接種菌量が  $10^6$  cells/ml のときの MIC として測定した。*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の大部分は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下であり, *Proteus mirabilis* および indol (+) proteus の多くは  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ , *Serratia marcescens* の多くが  $25 \mu\text{g/ml}$  以下であったが, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp. および *Citrobacter* spp. では  $25 \mu\text{g/ml}$  以上のものが多くなり, *Pseudomonas aeruginosa* では、すべてが  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。これらは cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) あるいは cefroxadine (CXD) の抗菌力と比較すると非常に優れたものであった。

2) 急性咽頭炎 1 例, 急性扁桃炎 3 例, 急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎の急性増悪 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 肺炎 6 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例の計 17 例に cefotiam hexetil を 1 日  $100 \sim 600 \text{ mg}$  を  $3 \sim 49$  日間使用したところ, 著効 5 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効率は  $70.6\%$  であった。副作用としては, 1 例に口のまわりのしびれ感, 3 例に下痢が認められ, 臨床検査値異常としては, 1 例に GOT, GPT, Al-P の上昇が, 1 例に GPT の上昇が, 1 例に好酸球の増多が認められた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 臨床分離菌感受性, 内科感染症

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, Fig. 1 に示すような cefotiam (CTM) のエステル型である。本剤自身は抗菌活性を示さないが, 経口投与により腸管より吸収され, 腸管壁に存在するエステラーゼにより加

水分解され, 活性体である CTM となって, 抗菌活性を示す prodrug である<sup>1)</sup>。

CTM は注射剤として既に臨床の場でひろく使用されている薬剤であり, グラム陽性菌だけでなくグラム陰性菌にも強力な抗菌力を有しており, とくに cephalixin (CEX) 耐性 *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, インドール陽性 proteus のほか, *Citrobacter freundii* や *Haemophilus influenzae* に対しても, 従来の経口セフェム剤に比して強い抗菌力を有している<sup>2)</sup>。一方, CTM-HE の  $100 \text{ mg}$  あるいは  $200 \text{ mg}$  を健康成人に食後投与したとき CTM の最高血中濃度は  $1.28$  および  $2.32 \mu\text{g/ml}$  となり, 血中半減期は  $0.66 \sim 0.77$  時間であり, 注射剤の CTM との比較から Bioavailability が約  $60\%$  とい

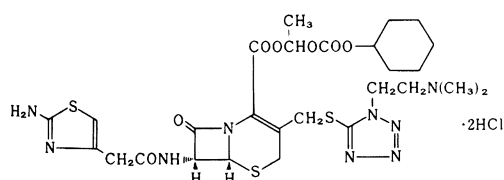


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

われている。また、尿中排泄率も投与量の約40%と良好である。

今回、著者らは、CTMの臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、呼吸器感染症および尿路感染症に対するCTM-HEの臨床効果および安全性について検討したので報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 臨床分離菌に対するCTMの抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料より主として昭和59年7月から昭和61年7月までの間に得られた臨床分離菌のうち、*Staphylococcus aureus* 27株、*Enterococcus faecalis* 27株、*Escherichia coli* 26株、*Klebsiella pneumoniae* 28株、*Enterobacter cloacae* 16株、*Enterobacter aerogenes* 11株、*Serratia marcescens* 26株、*Proteus mirabilis* 18株、indole (+)-*Proteus* spp. 9株 (*Proteus vulgaris* 6株、*Proteus inconstans* 1株、*Morganella morganii* 2株)、*Citrobacter* spp. 26株および *Pseudomonas aeruginosa* 24株、*Pseudomonas maltophilia* と *Pseudomonas putida* 各1株を用い、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準じて、CTMと対照薬としてのCEX、cefaclor (CCL) および cefroxadine (CXD) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、測定培地には Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用いた。接種菌液は、感受性測定用ブイヨン (日水) にて1夜増菌培養したものを、滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml と表示) を用いた。

### 2. CTM-HEの臨床効果と安全性の検討

昭和61年7月から昭和62年10月の九州大学第一内科および関連病院内科の入院ならびに外来の患者で、急性扁桃炎3例、急性咽頭炎1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、慢性気管支炎1例、肺炎6例、急性膀胱炎1例、急性尿路感染症1例計17例にCTM-HEを投与し、その臨床効果および安全性について検討した。

CTM-HEの投与法は、原則として100mg錠を用い、1回1あるいは2錠、1日2~3回、1日投与量300mgから600mgを食後に内服させた。しかし、慢性例では例外的に1回1錠1日朝夕2回、あるいは朝のみ1回投与した。投与期間は、原則として2週間以内としたが、慢性のものに対しては、最高49日間の投与を行った。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても、起炎菌が消失しなかったり、CRPの悪化があったり、臨床検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が十分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。なお、臨床検査成績については、基礎疾患による変化を差し引いて考慮する必要があった。

細菌学的効果は起炎菌の消長について「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌の明らかにできなかったものは「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり、菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績のCTM-HE投与前後での変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対するCTMの抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株についてCTM、CEX、CCLおよびCXDのMICを測定し、比較検討した。

*S. aureus* 27株については、Fig. 2のようにCTMのMICは、25株 (93%) が0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、残りの2株は100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。CEX、CCLおよびCXDは、それぞれ25株 (93%) が1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。したがって、CTMの方が2~3段階優れた抗菌力であった。

*E. faecalis* 27株については、Fig. 3に示したように、CTMは25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株はなく、ほとんどが100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であった。CEX、CCL、CXDもCXDの25  $\mu\text{g/ml}$  の1株を除くと25  $\mu\text{g/ml}$  以下のものはなく、ほとんどが耐性株であった。それでもCTMはCXDより1段階劣っており、CCLとは同等、CEXより1段階優れた抗菌力であった。

*E. coli* 26株については、Fig. 4に示したように、CTMは25  $\mu\text{g/ml}$  の1株を除くとすべて6.25  $\mu\text{g/ml}$

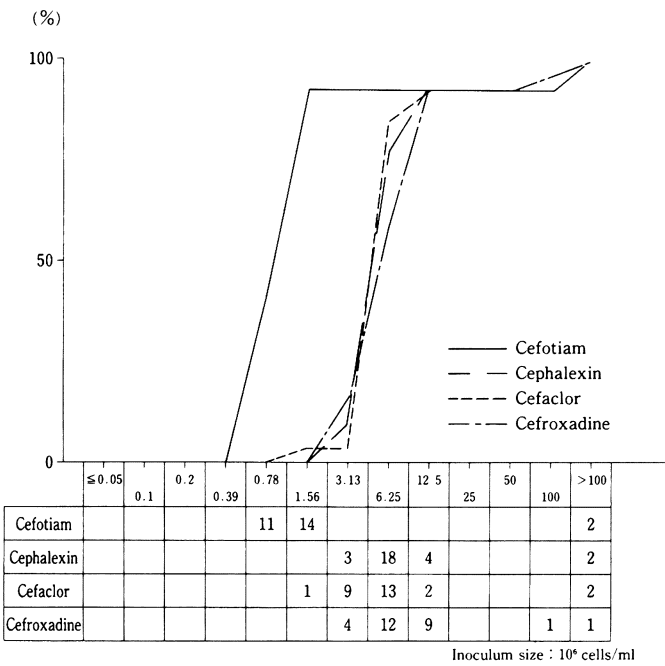


Fig. 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (27 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

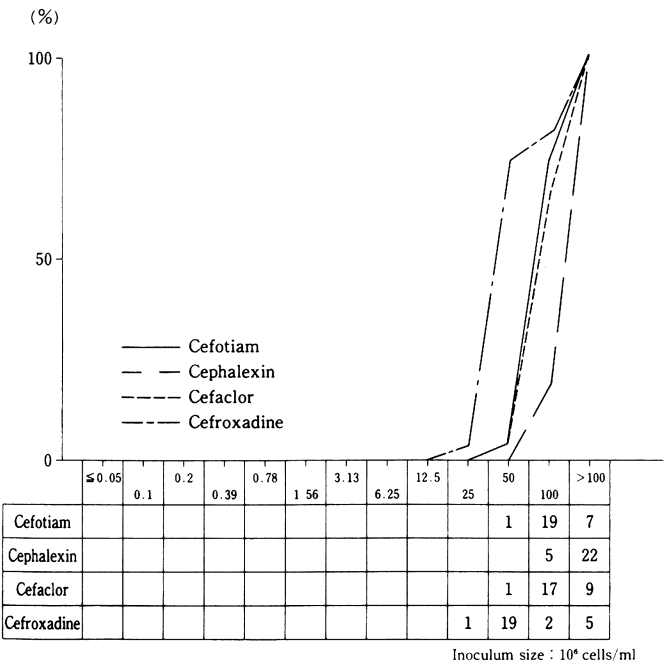


Fig. 3 Susceptibility of *Enterococcus faecalis* (27 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

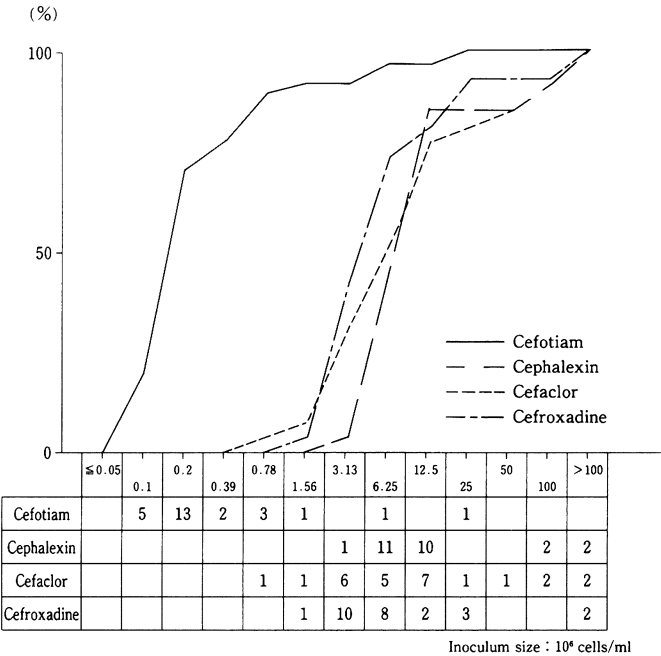


Fig. 4 Susceptibility of *Escherichia coli* (26 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

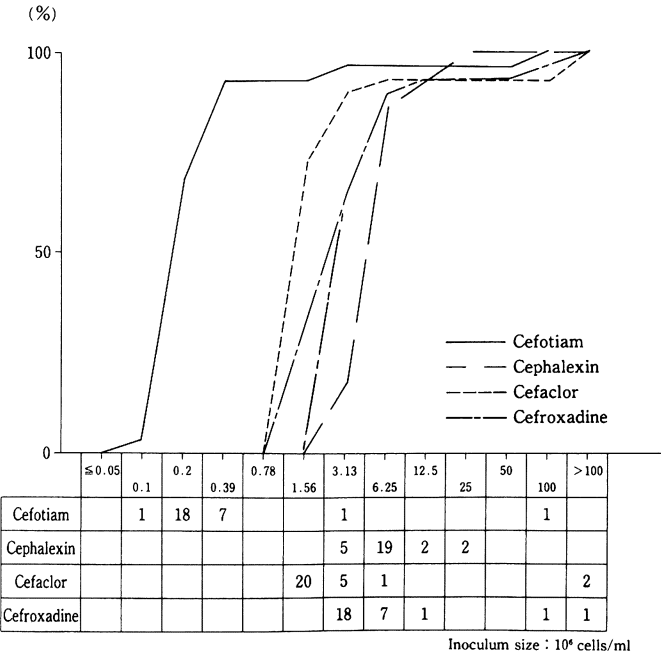


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (28 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

ml 以下であり、しかも  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下が 18 株 (69%),  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下が 24 株 (92%) と優れたものであった。CEX, CCL, CXD は多くが  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の占める割合はそれぞれ 85%, 77%, 81% であった。したがって、CTM はこれら 3 剤より 4~5 段階優れた抗菌力であった。

*K. pneumoniae* 28 株については、Fig. 5 に示したように、CTM は 26 株 (93%) が  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  で、その多くが  $0.20 \mu\text{g/ml}$  であり、残りの 2 株も  $3.13$  と  $100 \mu\text{g/ml}$  であった。CEX はすべて  $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  で、多くが  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であり、CCL は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の 2 株以外は  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で、多くが  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、CXD は CCL より 1 段階劣って多くが  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。したがって、CTM は対照薬より 3~5 段階優れた抗菌力であった。

*Enterobacter* spp. 27 株については、Fig. 6 に示したように、CTM は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  から  $100 \mu\text{g/ml}$  以上まで幅広く分布していたが、 $3.13 \mu\text{g/ml}$  に小さな山があり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 15 株 (56%) であった。また、 $\text{MIC}_{70}$  は  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。CEX は  $25 \mu\text{g/ml}$  以下のものはなく、CCL, CXD は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下のものが全くなき、いずれも多くは  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、CTM が非常に優れた抗菌力であった。また *E. cloacae* と *E. aerogenes* の菌種間では *E. cloacae* の方に MIC の大きいものがやや多かった。

*S. marcescens* 26 株については、Fig. 7 に示したように、CTM は  $25 \mu\text{g/ml}$  以下の 19 株 (73%) と  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の 7 株 (27%) の 2 つの山に分かれ、多くが  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。CEX は  $50 \mu\text{g/ml}$  以下のものはなく、CCL, CXD も  $25 \mu\text{g/ml}$  以下のものがなく、いずれも大部分の株が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で、CTM の方が非常に優れた抗菌力であった。

*P. mirabilis* 18 株については、Fig. 8 に示したように、CTM はすべて  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下で、大部分が  $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。CEX は  $100 \mu\text{g/ml}$  の 1 株のほかは  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  で、CCL は  $50 \mu\text{g/ml}$  の 1 株のほかは  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で、CXD は  $100 \mu\text{g/ml}$  の 1 株以外のほとんどが  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であり、CTM が 3~5 段階優れた抗菌力であった。

Indole (+) -*Proteus* spp. 9 株については、Fig. 9 に示したように、CTM はすべて  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下で、しかも  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下が 6 株 (67%) と多かつ

た。CEX, CCL, CXD はいずれも 8 株 (89%) が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性で、1 株がそれぞれの薬剤の  $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。したがって、CTM がはるかに優れた抗菌力であった。

*Citrobacter* spp. 26 株については、Fig. 10 に示したように、CTM は 19 株 (73%) が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下で、その多くが  $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。しかし、残りの 7 株は  $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上の耐性株であった。CEX, CCL, CXD はいずれも  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下のものはなく、多くが  $50 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であり、CTM が非常に優れた抗菌力であった。

*P. aeruginosa* 24 株およびその他の *Pseudomonas* spp. 2 株については、Fig. 11 に示したように、CTM はすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で抗菌力が認められなかった。CEX, CCL, CXD もいずれも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で、CTM と同様であった。

## 2. CTM-HE の臨床効果と安全性の検討

九州大学および関連病院内科で経験された急性扁桃炎 3 例、急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、慢性気管支炎 1 例、肺炎 6 例、急性膀胱炎 1 例、急性尿路感染症 1 例の計 17 例に CTM-HE を使用した。症例は Table 1 に示すように、28 歳から 89 歳までの男子 6 例、女子 11 例であった。

起炎菌と考えられるものは、呼吸器感染症において、*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* といったグラム陽性菌と *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *Achromobacter xylosoxidans* といったグラム陰性菌が検出され、1 例で *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* の 2 菌種が検出された。また、肺炎例では正常菌叢のものが 3 例と多かった。尿路感染症では 1 例で *E. coli* が検出されたものの 1 例では明らかにできなかった。

CTM-HE の投与量は、1 日投与量として  $100 \text{ mg}$  から  $600 \text{ mg}$  であり、1 日 1 回ないし 3 回に分けて投与したが、大部分は 1 日  $300 \text{ mg}$  あるいは  $600 \text{ mg}$  の 3 回分服であった。また、投与期間は、疾患および重症度によって 3 日から 49 日間の投与を行った。

臨床効果は、呼吸器感染症の 15 例では、著効 4 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 3 例で有効率 66.7% であり、尿路感染症の 2 例では、著効 1 例、有効 1 例であった。CTM-HE 投薬全例としては、著効 5

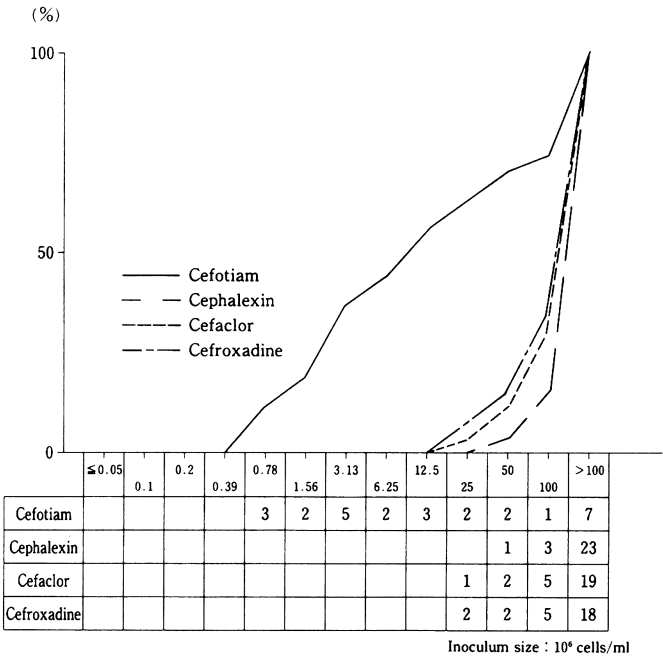


Fig. 6 Susceptibility of *Enterobacter* spp. (27 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

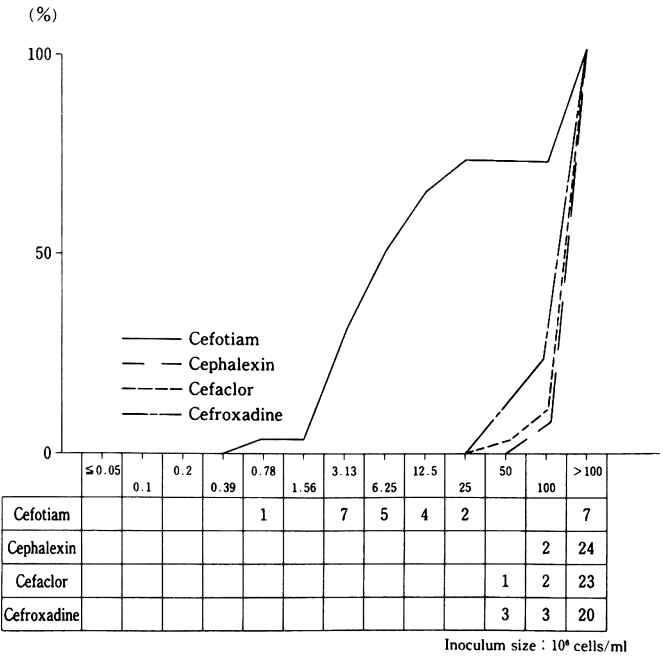


Fig. 7 Susceptibility of *Serratia marcescens* (26 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

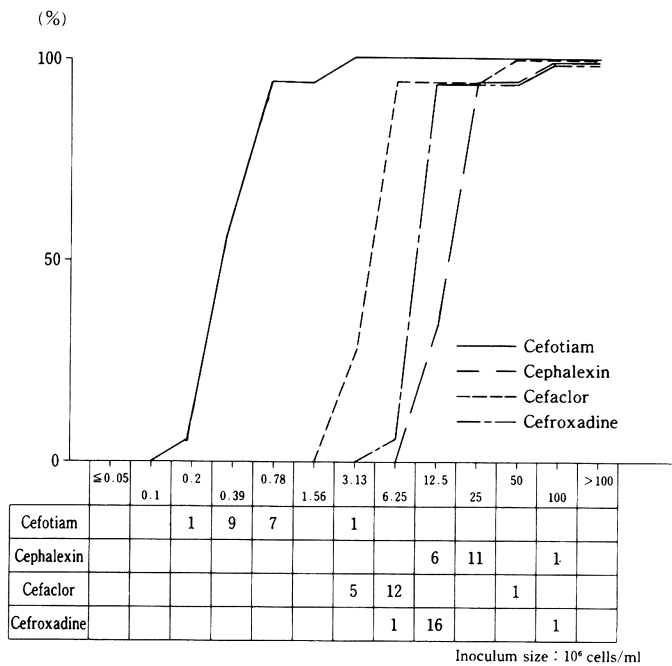


Fig. 8 Susceptibility of *Proteus mirabilis* (18 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

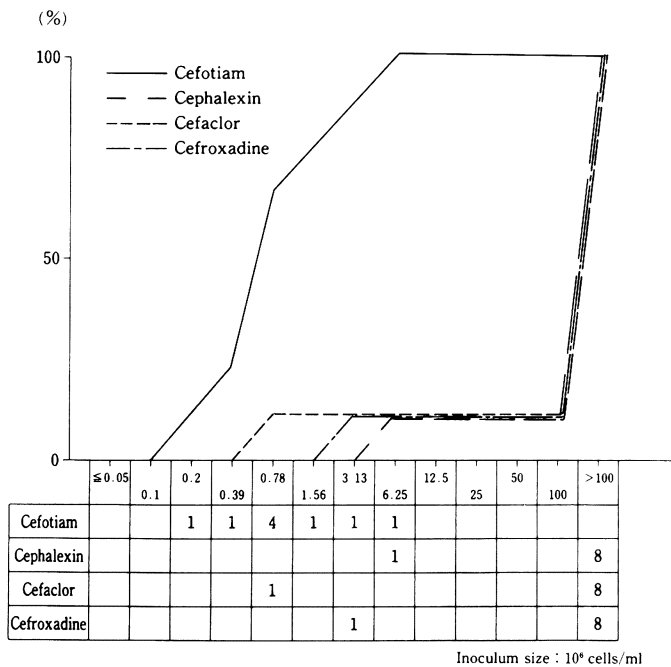


Fig. 9 Susceptibility of *Indole(+)-Proteus* spp. (9 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

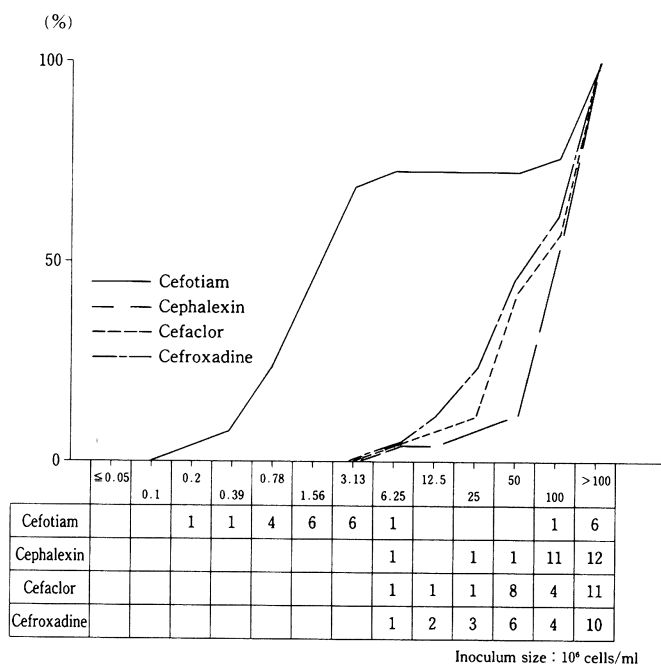


Fig. 10 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (26 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine

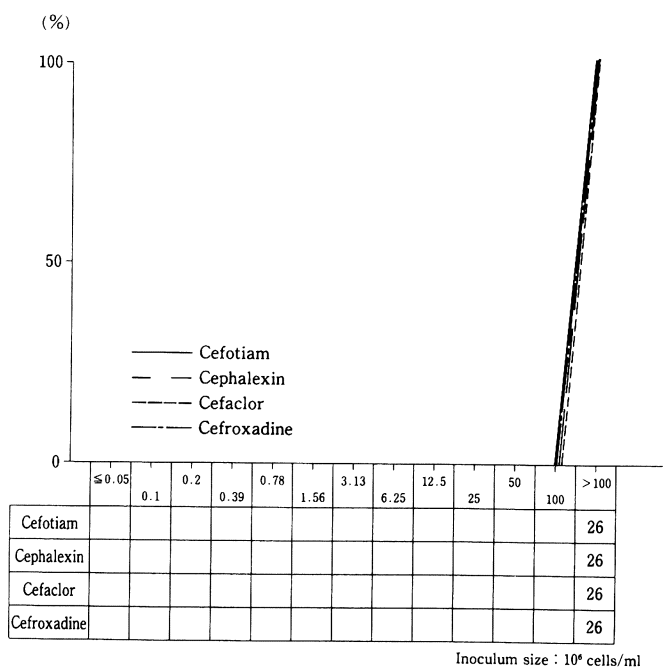


Fig. 11 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains) and other *Pseudomonas* spp. (2 strains) to cefotiam, cephalixin, cefaclor and cefroxadine



例、有効7例、やや有効2例、無効3例で、有効率は70.6%であった。起炎菌別にみると、*K. pneumoniae* および *M. morgani* による扁桃炎では著効で、*S. aureus* による咽頭炎、*S. pneumoniae* による急性気管支炎、*E. aerogenes* による肺炎では有効であったが、*H. influenzae* による慢性気管支炎や *A. xylosoxidans* による慢性気管支炎の急性増悪例では使用量が少なかったこともあるが、自覚症状の軽快をみたものの起炎菌は存続し、やや有効であった。*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* の混合感染例と *H. influenzae* による慢性気管支炎の急性増悪例並びに *P. mirabilis* による肺炎例では無効であった。また、*E. coli* による腎盂腎炎例は有効であった。

細菌学的効果は、判定のできなかったものが11例と多く、*K. pneumoniae* による扁桃炎と *E. aerogenes* による肺炎では菌消失したが、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* による混合感染例と *H. influenzae* あるいは *A. xylosoxidans* による気管支炎においては菌が存続した。その他、10例は不明であった。

副作用としては、1例の口周囲にしびれ感が軽度で認められたが、投薬は継続できた。また、3例に下痢が認められ、2例は軽度であったが、1例は中等度で止痢薬の投与を行ったが、いずれも投薬の中止により軽快した。また、CTM-HE 投薬前後における臨床検査成績は Table 2 に示したが、GOT、GPT、Al-P の上昇が1例、GPT の上昇が1例、好酸球の増多 (2→8%) が1例に認められた。

### Ⅲ. 考 察

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である CTM-HE は、CTM のエステル化合物であり、経口投与によって吸収されにくかった CTM の prodrug として合成されたものである<sup>1)</sup>。したがって、腸管より吸収され体内に分布した時の抗菌力は、CTM として発現している。

CTM の抗菌力について、われわれはすでに報告しているが<sup>2)</sup>、新たに最近分離された臨床分離株について測定するとともに、現在内服剤として使用されている cephem 系の抗生物質である。CEX、CCL、CXD についても同時に抗菌力を測定して比較検討した。接種菌液が  $10^6$  cells/ml を使用しているため  $10^6$  cells/ml を使った前報とは直接比較はできないが、ここ約10年間でとくに耐性株が増加して

いるとは思われない。

CTM の抗菌力を接種菌量が  $10^6$  cells/ml のときの MIC でみてみると、*S. aureus* には 0.78~1.56  $\mu$ g/ml で、CEX、CCL、CXD より2段階優れていた。とくに最近では methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) が問題となるが、100  $\mu$ g/ml 以上のものは7%にすぎなかった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* の多くでは 0.10~0.78  $\mu$ g/ml であり、CEX、CCL、CXD よりも3~5段階優れていた。また、*Enterobacter* spp.、*S. marcescens*、*Citrobacter* spp. には耐性株が多くなるものの MIC<sub>50</sub> が 3.13~12.5  $\mu$ g/ml といったこれまでの経口薬になかった優れた抗菌力が認められている。これらの成績はいわゆる第3世代 cephem の抗菌力と比較するとやや劣るものの、それほど著明なものではない。しかし、*P. aeruginosa* やその他 *Pseudomonas* spp. には全く抗菌力がなく、*E. faecalis* にも大部分が 100  $\mu$ g/ml と劣っている。これらの成績はわが国の他施設で得られた成績とほぼ一致しており、さらにわれわれの測定できなかった菌種については、*S. pneumoniae* 0.10~0.39、*S. pyogenes* 0.20 以下、*H. influenzae* 0.39~1.56  $\mu$ g/ml といった成績が得られている<sup>1)</sup>。

つぎに、CTM-HE の吸収・排泄については検討する機会がなかったが、100 mg および 200 mg を健康成人に食後経口投与したときの成績では、CTM の血中濃度の最高値は1時間後にそれぞれ 1.24、2.06  $\mu$ g/ml であり、5時間後には 0.03、0.17  $\mu$ g/ml と減少している。このときの血中半減時間は 0.66、0.77 時間、AUC は 2.76、5.81  $\mu$ g·hr/ml と算出されており、明らかな dose response が認められている。また、食事の影響をみた成績では食事によって血中濃度のピーク値は低下するものの、AUC は全く同じであり、とくに影響ないと思われる。しかし、食事によってむしろ血中濃度が上昇し、AUC も大きくなるといった同系統の薬剤も多くなっており<sup>3)</sup>、その点ではむしろ逆とも云える。さらに、CTM-HE の内服によって得られる血中濃度の AUC は同量の CTM の筋注または静注で得られる AUC の約 60% であると報告されている<sup>1)</sup>。

尿中排泄率は 30~38% で、咯痰移行は1時間後が約 0.7  $\mu$ g/ml で、それ程良くないようである<sup>1)</sup>。

臨床応用は呼吸器感染症を中心に検討したが、急性扁桃炎などの4例の上気道炎では100%有効ないし著効と良好であったが、慢性気管支炎の急性増悪

Table 1 Clinical results of cases treated with cefotiam hexetil

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dose of cefotiam hexetil (g × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	S.Y.	62	F	52	Acute pharyngitis	Migraine	<i>S. aureus</i>	0.4 × 8	Good	Unknown	(-)
2	N.U.	58	F	47	Acute tonsillitis	(-)	<i>K. pneumoniae</i>	0.3 × 7	Excellent	Eradicated	(-)
3	H.O.	73	F	50	Acute tonsillitis	Liver dysfunction	<i>M. morganii</i>	0.6 × 4	Excellent	Unknown	(-)
4	T.N.	21	F		Acute tonsillitis		Normal flora	0.6 × 10	Good	Unknown	Diarrhea, Abdominal pain
5	T.Y.	60	F	59	Acute bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	0.6 × 10	Good	Unknown	(-)
6	M.S.	76	F	40	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis, RA	<i>A. xylooxidans</i>	0.2 × 49	Fair	Persisted	Lip paresthesia
7	F.S.	56	M	50	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Asthma bronchiale	<i>H. influenzae</i>	0.3 × 3	Poor	Unknown	(-)
8	H.Y.	70	F	54	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Asthma bronchiale, RA, HT	1) <i>S. pneumoniae</i> 2) <i>B. catarrhalis</i>	0.6 × 7	Poor	1) Persisted 2) Eradicated	Diarrhea
9	T.F.	61	M	73	Chronic bronchitis	Lobectomy of lt lung HT	<i>H. influenzae</i>	0.2 × 21 0.1 × 21	Fair	Persisted	(-)
10	Y.N.	89	F		Pneumonia	Malignant struma	Not done	0.3 × 20	Good	Unknown	(-)
11	M.K.	63	F	44	Pneumonia	Pulmonary cyst	<i>P. mirabilis</i>	0.6 × 6	Poor	Unknown	(-)
12	M.H.	66	M	45	Pneumonia	Malnutrition	<i>E. aerogenes</i>	0.6 × 7	Excellent	Eradicated	(-)
13	I.N.	28	M	59.5	Pneumonia	(-)	Normal flora	0.6 × 21	Excellent	Unknown	(-)
14	T.M.	37	M	50	Pneumonia	Middle lobe syndrome	Normal flora	0.6 × 26	Good	Unknown	(-)
15	T.U.	67	M		Pneumonia	Cerebral apoplexy	Normal flora	0.6 × 28	Good	Unknown	(-)
16	E.Y.	86	F	38.5	Acute pyelonephritis	DM	<i>E. coli</i>	0.3 × 9	Good	Eradicated	Diarrhea
17	M.Y.	46	F	47	Acute cystitis	(-)	(-)	0.3 × 4	Excellent	Unknown	(-)

RA : Rheumatoid arthritis

HT : Hypertension

DM : Diabetes mellitus

Table 2 Laboratory findings of cases treated with cefotiam hexetil

[illegible]

などの気管支炎 5 例では有効は急性気管支炎の 1 例にすぎず、有効率は 20% と低率であった。一方、肺炎の 6 例では 5 例、83% が有効であり、比較的良好な成績であった。そこで、呼吸器感染症全体での有効率は 67.7% であった。他方、尿路感染症の 2 例はいずれも有効ないし著効であった。起炎菌として検出された菌種は呼吸器感染症では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* のほか、*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *A. xylosoxidans* と多彩であった。また常在菌のみのものが肺炎例に多かった。細菌学的効果は *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* は消失したものの、その他のものは残存したり、効果不明であった。とくに、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* の消失が悪かった。また、*A. xylosoxidans* が残存したのは CTM-HE の抗菌力から当然であるが、自覚症状の改善はみられており、患者自身で少量長期服用を行っていた。また尿路感染症の *E. coli* は消失した。これらの成績を全国集計と比較してみると、慢性気管支炎の有効率は 74.5%、びまん性汎細気管支炎でも 41.7% となっており、われわれの成績は 20% と劣っていた<sup>4)</sup>。しかし、投与量が 1 日量 200 mg と少なかった例が 2 例あり、投与量が関係していると思われる。それでも全国集計での成績をみる限り、投与量には関係ないような結果も得られている<sup>5)</sup>。

CTM-HE の投与量、投与法については、1 日量 300 mg ないし 600 mg を 1 日 3 回に分けて食後に内服させるのが一般的である。とくに血中半減時間から 1 日 3 回の投与が良いと思われる。また、臨床効果は 1 日量 1200 mg が 80% と最も良く、さらに増

量してみるのがよいかも知れない。しかし、副作用の頻度が高くなるのも問題である。

副作用として、われわれの症例では下痢が 3 例、17.7% と高率に認められ、口のまわりのしびれ感が 1 例に認められた。全国集計でも下痢が最も多く 0.7%、ついで腹痛、発疹などであった<sup>4-6)</sup>。臨床検査値の変動として GOT, GPT, AL-P の上昇が 1 例に認められ、他の 1 例では GPT の上昇が認められた。また好酸球増加が 1 例に認められている。全国集計でも GOT, GPT の上昇、好酸球増加が主な変動であった<sup>4-6)</sup>。

以上のような成績から、CTM-HE は内科領域の呼吸器感染症や尿路感染症に有用な薬剤であると考えられる。

## 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) 澤江義郎, 竹森紘一, 横田英子, 長井久仁雄, 永野英世: Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 344~356, 1979
- 3) 第 35 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, CS-807. 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) 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
- 6) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外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 233, 盛岡, 1987

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL

YOSHIRO SAWAE, TOSHIYUKI ISHIMARU and KOJI TAKAGI

First Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine and School of Health Sciences, Kyushu University,  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

AKITAKA YAMANE and KAZUHIRO HAYASHIDA

Department of Internal Medicine,  
Sawara Hospital, Fukuoka

We performed laboratory and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new cephalosporin antibiotic and pro-drug of cefotiam, and the results were as follows.

### 1) Antimicrobial activity

MICs of cefotiam against various clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. MICs of most strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were less than  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , and of most *Proteus mirabilis* and indole (+) proteus strains were 3.13-6.25  $\mu\text{g/ml}$ , while most of *Serratia marcescens* were less than 25  $\mu\text{g/ml}$ . But resistant strains with MICs of more than 25  $\mu\text{g/ml}$  were observed in the case of *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp.. MICs for all strains of *Pseudomonas aeruginosa* were more than 100  $\mu\text{g/ml}$ . Activity was excellent as compared with those of cefaclor, cephalixin and cefroxadine.

### 2) Clinical efficacy

Cefotiam hexetil at 100-600 mg/day was given to 3 patients with tonsillitis, 1 with pharyngitis, 1 with acute bronchitis, 3 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 6 with pneumonia, 1 with acute cystitis and 1 with acute pyelonephritis for 3-49 days. Clinical response was excellent in 5, good in 7, fair in 2 and poor in 3 patients. Lip paresthesia and diarrhea as side effects were observed in 1 and 3 patients, respectively. Altered laboratory findings were observed in 1 patient with elevation of GOT, GPT, and Al-P, 1 with elevation of GPT, and 1 with increased eosinophils.