

Cefotiam hexetil に関する臨床的研究 —呼吸器感染症を中心に—

重野秀明・藤岡利生・田代隆良

本田昇司・後藤 純・後藤陽一郎

黒田芳信・山崎仁志・山崎 透・那須 勝

大分医科大学 第二内科*

新しく開発されたセフェム系抗生物質 cefotiam hexetil (CTM-HE) について、ヒトへ投与した場合の cefotiam (CTM) 血中濃度、胆汁および喀痰内移行濃度さらに呼吸器感染症における臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 体液内移行濃度：慢性気管支炎 4 例において CTM 喀痰内移行濃度を測定した。最高喀痰内濃度は、200 mg 投与で $0.1 \mu\text{g/g}$ 、400 mg 投与で $0.3 \mu\text{g/g}$ の濃度を示した。また、閉塞性黄疸の患者に PTCO 施行し、本剤 400 mg 投与後血中および胆汁内移行 CTM 濃度を測定した。最高血中濃度は、内服 2 時間後に 2.5, $2.8 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、最高胆汁内濃度は 2~4 時間後に 2.3, $2.6 \mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

2) 臨床成績：呼吸器感染症 6 例を対象に本剤 600~1200 mg/日、7~10 日間の投与を行った。臨床効果は著効 1 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。副作用はみられなかった。本剤投与前後の臨床検査値の変動では 1 例に軽度の BUN の上昇がみられたが、投与終了後すみやかに正常化した。

Key words : Cefotiam hexetil, 喀痰内移行, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品(株)が開発された経口セフェム系抗生物質で、注射用製剤である cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化することにより、消化管吸収を高めた経口剤であり、Fig. 1 に示すような構造を有する。本剤は経口投与により消化管で吸収され、小腸粘膜組織のエステラーゼによりエステル部分が加水分解され、活性体である CTM となり抗菌作用を発揮する¹⁾。CTM についてはすでに報告されているが²⁾、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、すでに十分な

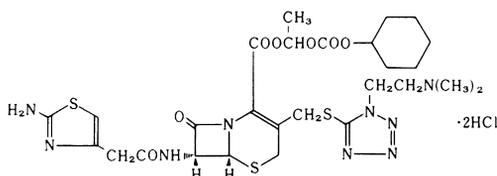


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

臨床評価をうけている。本剤も既存の経口セファロsporin に比し強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、毒性試験、一般薬理試験、前臨床試験などの安全性の検討ではその安全性が確認されている。

今回私達は、本剤をヒトへ投与した場合の体内動態および呼吸器感染症における臨床効果などの基礎的・臨床的研究を行ったので、考察を加えて報告する。

I. 喀痰内、血中および胆汁内 CTM 移行濃度

1) 測定方法

喀痰内移行濃度は、肝腎機能に著変をみない慢性気道感染症 4 例を対象に行った。2 例に対しては、食後本剤 200 mg を、また他の 2 例に対しては食後本剤 400 mg を投与し、喀痰内移行濃度を測定した。喀痰は投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間までの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、*Providencia rettgeri* 9250 を検定菌とし、Agar well 法によって

測定した。

血中および胆汁内移行濃度は、閉塞性黄疸の患者に PTCO 施行し本剤 400 mg を投与し、投与後 30 分、1、2、4、6 時間後に経時的に血清および胆汁を採取した。測定は *Proteus mirabilis* 21100 を検定菌として Agar well 法にて測定した。

2) 実験成績

実験成績を Fig. 2, 3, 4 に示した。

血中濃度は 400 mg 内服後 2 時間目に 2.8、2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピーク値に達し、以後漸減して 6 時間目に 1.9、2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

胆汁内移行濃度は 400 mg 内服後 2~4 時間目に 2.3~2.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピーク値が得られた。

喀痰内移行濃度は、200 mg 内服の場合は 1~2 時間目ないし 3~4 時間目に 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、400 mg 内服の場合は 1~2 時間目に 0.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度が得られた。

II. 臨床使用成績

1. 対象症例

昭和 61 年 6 月から昭和 62 年 1 月に大分医科大学病院に訪れた主として外来患者を対象とした。疾患の内訳は慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 2 例、気管支喘息の感染合併例 1 例、肺気腫の感染合併例 1 例の計 6 例であった。性別は男性 4 例、女性 2 例で年齢は 16 歳から 76 歳までであった。

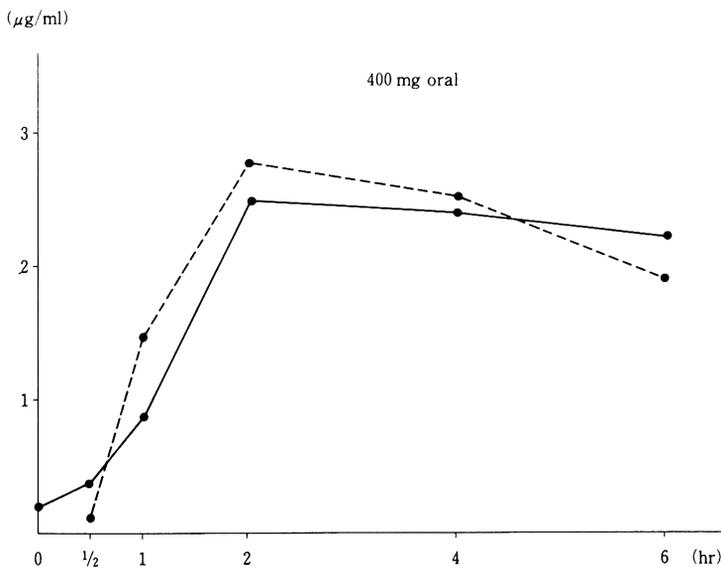
2. 投与量、投与方法、投与期間

1 日投与量と投与方法は、5 例は 200 mg を 1 日 3 回、1 例は 400 mg を 1 日 3 回投与を行った。

投与期間は 7~10 日間投与し、総投与量は 4.2~12 g であった。

3. 効果判定

本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果判定は主治



Case	0	1/2	1	2	4	6 (hr)
1. N. S., 76 y. M, 60 kg.,	(-)*	0.1	1.5	2.8	2.5	1.9
2. T. O., 21 y. M, 62 kg.,	0.2	0.4	0.9	2.5	2.4	2.2

(-)* : Not tested

Fig. 2 Serum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil

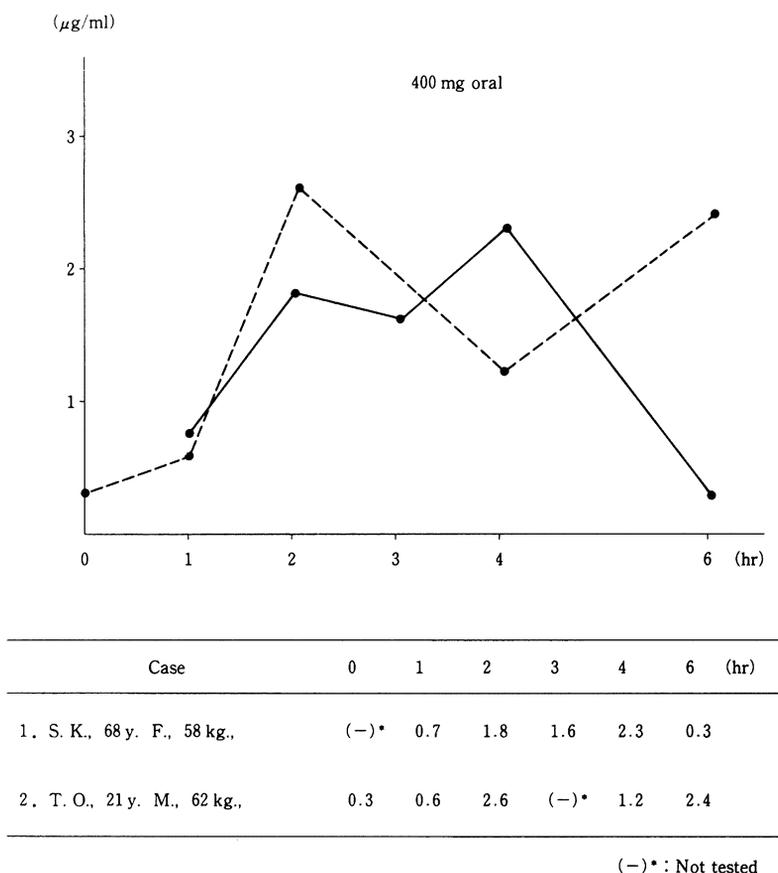


Fig. 3 Bile levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil

医が行った。その判定基準は喀痰量、性状の推移、呼吸困難など呼吸器疾患に基づく自覚症状、胸部X線所見、体温、白血球数、血沈値、CRPなどの炎症所見、喀痰中の起炎菌の推移などから、総合的に著効(卍)、有効(卐)、やや有効(+)、無効(-)の4段階にて判定した。

4. 臨床成績

1) 総合臨床効果

Table 1 に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示した。総合的に著効1例、有効3例、やや有効2例であった。

2) 細菌学的効果

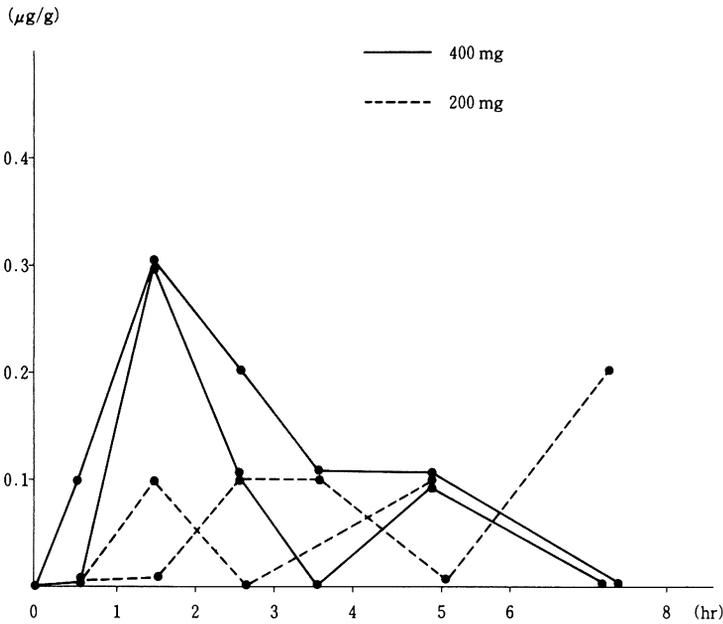
6例について本剤投与前後における菌の推移をTable 1 に示した。起炎菌が判明したのは4例で、そのうち2例は *Streptococcus pneumoniae* が分離さ

れ本剤の投与によって1例は陰性化した。1例は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代した。臨床効果は両症例ともに有効と判定された。1例は *Klebsiella oxytoca* が分離され、本剤投与によって菌は消失したが、臨床効果はやや有効であった。他の1例は *S. pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* が同時に分離されたが、本剤投与後の喀痰検査が施行されておらず、細菌学的効果は不明であった。

3) 副作用

Table 1 に自覚的な副作用を示したがとくに認められた症例はなかった。

本剤投与前後における血液、生化学検査値の異常変動をTable 2 に示したが、症例4で本剤投与中軽度のBUNの上昇がみられたが、投与終了後すみやかに正常化した。



Dose (mg)	Time (hr)	Time (hr)					
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~6	6~8 (hr)
200	1)*	(-)	0.1	<0.1	(-)	0.1	(-)
	2)	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.2
400	3)	0.1	0.3	0.2	0.1	0.1	<0.1
	4)	<0.1	0.3	0.1	<0.1	0.1	<0.1

- * 1) T. K. 58 y. M. 58 kg Chronic bronchitis
- 2) K. T. 42 y. M. 61 kg Chronic bronchitis
- 3) N. H. 58 y. M. 56 kg Chronic bronchitis
- 4) M. Y. 60 y. M. 51 kg Chronic bronchitis

Fig. 4 Sputum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil

III. 考 察

近年セフェム系抗生物質の開発はめざましいものがあり、その母核の側鎖を種々変換した新しい特徴をもつものが臨床の場に登場している。これらの主な特徴は抗菌力が優れ、殺菌作用、組織移行性、副作用の面で従来の抗菌薬よりも一歩前進したものであり、主に注射剤が開発されてきた。

セフェム系抗生物質の経口薬は、グラム陰性桿菌に強い活性を示すいわゆる第三世代セフェム系抗生物質の特徴をもつものが開発されていたが、今回検討した CTM-HE は、CTM の prodrug であり、

グラム陽性球菌にも強い抗菌力をもつものである。CTM そのものは腸管からの吸収が劣るのでエステル型にした prodrug であり、腸管からの吸収を良好にし、血中濃度を高めるように工夫されたものである。

本剤の抗菌力は、CTM のそれと同等であり、これに関する報告は多数なされているので、今回の研究では、抗菌力の検討は除外し、体内動態と臨床成績について検討した。

本剤 400 mg 経口投与した場合の血中 CTM 濃度は 2 時間目に 2.5~2.8 μg/ml に達し、6 時間目にも 1.9~2.2 μg/ml の濃度が得られ血中濃度維持時間

Table 1 Clinical effect of cefotiam hexetil on respiratory tract infections

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)		Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Days		Total dosis	WBC	CRP			
1	K.S. 40, M.	Bronchiectasis	0.6	7	4.2	S. pneumoniae(++) ↓ Normal flora	9180 ↓ 9230	(+) ↓ (+)	3 ↓ 3	Slightly improved	(++) (-)
2	Y.H. 16, M.	Bronchiectasis	0.6	7	4.2	S. pneumoniae(+++) H. influenzae(+++) ↓ N.T.*	9130 ↓ N.T.*	3(+) ↓ N.T.*	N.T.*	N.T.*	(++) (-)
3	T.F. 60, F.	Chronic bronchitis	0.6	7	4.2	S. pneumoniae(+++) ↓ P. aeruginosa(+++)	11110 ↓ 6630	4(+) ↓ 2(+)	N.T.*	Unchanged	(++) (-)
4	T.H. 72, M.	Pul. emphysema + infection	0.6	7	4.2	K. oxytoca(+) ↓ Normal flora	6410 ↓ 5990	(-) ↓ (-)	10 ↓ 10	Unchanged	(+) (-)
5	T.Y. 60, M.	Bronchial asthma + infection	0.6	7	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	7260 ↓ 7190	(+) ↓ (+)	17 ↓ 9	Unchanged	(+) (-)
6	M.S. 76, F.	Chronic bronchitis	1.2	10	12	Normal flora ↓ N.T.*	10050 ↓ 7110	3(+) ↓ (-)	84 ↓ 60	Slightly improved	(+++) (-)

*N.T.: Not tested

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

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Pl (10 ⁴ /mm ³)	Eosin (%)	GOT (I.U./l)	GPT (I.U./l)	ALP (I.U./l)	LDH (I.U./l)	γ-GTP (I.U./ml)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	511	15.4	32.6	1.0	18	10	142	410	16	18	1.0
	A	478	14.3	30.8	1.4	9	15	131	356	14	18	1.0
2	B	471	14.6	36.9	2.5	13	2	322	327	8	10	1.0
	A											
3	B	485	15.3	28.1	4.3	16	6	364	463	31	13	0.8
	A	441	15.1	28.7	6.3	16	3	318	388	35	12	0.7
4	B	458	14.3	16.5	6.4	27	10	137	337	40	20	1.0
	A	442	14.0	15.4	5.3	21	10	123	332	30	24	1.1
5	B	509	15.2	29.9	3.2	19	10	224	364	25	13	1.0
	A	539	15.8	30.1	3.2	16	11	220	377	N.T.*	15	1.1
6	B	430	12.1	24.4	0.7	12	4	152	383	18	6	0.8
	A	452	13.1	19.0	1.2	28	12	135	392	13	10	0.7

B: Before A: After

N.T.: Not tested

が長い傾向が見られた。喀痰への移行は 400 mg 投与例で最高値 0.3 μg/g の濃度が得られ、他のセフェム系抗生物質とほぼ同様な移行を示した。

閉塞性黄疸患者における胆汁への移行濃度は、血中濃度とほぼ同様の濃度であり、胆汁移行性は良好な薬剤と考えられた。

このような特徴をもつ本剤を呼吸器感染症 6 例に投与しその臨床効果を検討したが、著効ないし有効例が 4 例 (66.7%) にみられ *S. pneumoniae*, *K. oxytoca* は消失し、呼吸器感染症には有用な薬剤と思われた。

自覚的副作用は認められず、本剤使用前後の臨床検査値異常も BUN の軽度上昇例 (投与終了後正常化) がみられた以外はとくに大きな異常は認められなかった。

本剤はエステル型セフェム剤であり、体内では CTM として働くのであるが、本剤の抗菌力、血中

濃度、喀痰、胆汁移行濃度から考えて、中等症ないし軽症の CTM 適応症例に対して十分な臨床効果が期待できるものと考えられる。一般に prodrug は下痢軟便などの消化器系の副作用の発現頻度が高いが、本剤を使用した 6 例ではとくに認められなかった。

現在広く臨床で注射投与がなされている CTM が経口投与にて十分な臨床効果が得られることが明らかとなり、グラム陽性球菌に強い活性を示し、グラム陰性桿菌にも抗菌力を示すのを特徴とする薬剤であるので、通院可能な軽・中等症の外来患者の治療に有用な薬剤と考えられる。

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

CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL

HIDEKI SHIGENO, TOSHIO FUJIOKA
TAKAYOSHI TASHIRO, SHOUJI HONDA, JUN GOTO
YOUICHIRO GOTO, YOSHINOBU KURODA, HITOSHI YAMASAKI
TOORU YAMASAKI and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita,
1-1506, Idaigaoka Hasama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

We examined cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, for its pharmacokinetics in serum, sputum and bile, and for its clinical availability in respiratory tract infections. The results obtained were as follows.

1) Pharmacokinetic study: cefotiam hexetil was given orally at 200 or 400 mg to 4 patients with chronic respiratory tract infection, and 400 mg to 2 PTCD-operated patients with post-hepatic jaundice. The levels of cefotiam (active form of cefotiam hexetil) were assayed micro-biologically. Peak serum levels were 2.5-2.8 $\mu\text{g/ml}$ and peak bile levels were 2.3-2.6 $\mu\text{g/ml}$ at the 400 mg dose. Peak sputum levels were 0.1 and 0.3 $\mu\text{g/g}$ at doses of 200 and 400 mg, respectively.

2) Clinical study: cefotiam hexetil was administered to six patients with respiratory tract infection at doses of 600-1200 mg/day for 7-10 days. Clinical response was excellent in 1, good in 3, and fair in 2. One patient showed transient and mild elevation of BUN. Consequently, we consider cefotiam hexetil to be a useful antibiotic in respiratory tract infections.