

Cefotiam hexetil の呼吸器感染症における 基礎的および臨床的評価

河野 茂・井上祐一・真崎美矢子・増本英男
 道津安正・増山泰治・宮崎幸重・須山尚史
 古賀宏延・林 敏明・山口恵三
 広田正毅・斎藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室*
 館田一博・餅田親子・菅原和行・臼井敏明
 長崎大学医学部付属病院検査部
 岩崎博圓・泉川欣一・奥野一裕・岡 六四
 河野浩太・植田保子・藤田紀代・中野正心
 伊藤直美・堤 恒雄・鈴山洋司
 長崎大学第二内科関連施設

新経口用セフェム系抗生剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) についての基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床応用を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株 29 株と各種臨床分離 13 菌種 427 株の計 456 株について、MIC 2000 を用いたマイクロブイヨン希釈法にて、経口用抗生剤すなわちセフェム系の cephalixin (CEX), cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL) や、ペニシリン系の amoxicillin (AMPC) を対照に、その抗菌力を検べた。これら対照とした抗生剤と比較すると、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* などに対して、より優れた抗菌力が認められた。

2) 臨床効果および副作用：呼吸器感染症 71 例を対象に、本剤 300~1,200 mg/日、3~19 日間の投与を行った。臨床効果は、著効 11 例、有効 39 例、やや有効 13 例、無効 2 例、判定不能 6 例で、全体の有効率は 76.9%であった。

副作用は、1 例にフラフラ感がみられたが中止後改善した。臨床検査値では、肝機能異常が 4 例に、BUN および血清クレアチニン上昇が 2 例に、好酸球増多が 2 例に、直接クームス陽転が 1 例に認められたが、投与中止後速やかに正常化した。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, 臨床的評価, 呼吸器感染症

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品で開発された経口用セフェム系抗生物質である。

Cefotiam (CTM) のエステル化、特に 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 基によるエステル化した誘導体であり、Fig. 1 に示したような構造を有する。本剤自体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、腸管内で脱エステル化されて CTM として

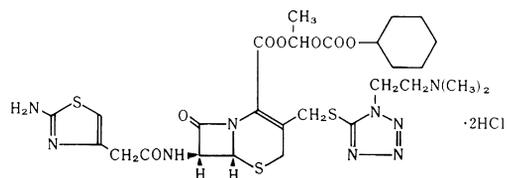


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

吸収され、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⁾、抗菌作用については、cephalexin 耐性 *Escherichia coli* やインドール陽性 proteus のほか、*Citrobacter freundii* や *Enterobacter cloacae*、さらに *Haemophilus influenzae* にも従来の経口用セフェム剤に比して強い抗菌力を有している。今回私達は、呼吸器感染症 71 例に本剤を投与して、その臨床効果と副作用について検討を行った。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

1) 使用菌株と薬剤

教室保存の標準株 29 株と長崎大学医学部付属病院検査部において各種臨床材料から昭和 60 年 1 月から 12 月までに分離された 13 菌種 427 株 (*Streptococcus pneumoniae* 27, *Streptococcus pyogenes* 34, *Staphylococcus aureus* 35, *Enterococcus faecalis* 34, *H. influenzae* 35, *Branhamella*

Table 1 Antimicrobial activity of cefotiam and other antibiotics to standard strains

Standard strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)				
	Cefotiam	Amoxicillin	Cefaclor	Cefroxadine	Cephalexin
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.2	0.1	1.56	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.39	0.1	3.13	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	0.1	1.56	1.56	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.2	0.1	0.78	1.56	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341					
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	≤ 0.05	0.2	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	6.25	1.56	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN	≤ 0.05	0.78	0.39	6.25	3.13
<i>Escherichia coli</i> KP	≤ 0.05	1.56	1.56	12.5	6.25
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.1	6.25	1.56	6.25	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	≤ 0.05	0.39	0.39	6.25	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2 a EW 10	≤ 0.05	3.13	0.78	6.25	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 3 a EW 14	≤ 0.05	1.56	0.39	3.13	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW 29	≤ 0.05	0.78	0.39	1.56	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW 35	≤ 0.05	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.1	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	0.78	0.78	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	50	0.39	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≤ 0.05	0.78	0.39	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.2	>100	1.56	6.25	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	3.13	25	3.13	>100	12.5
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	>100	>100	100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	>100	0.2	0.39	6.25	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.1	12.5	6.25	25	12.5
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	≤ 0.05	25	6.25	50	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	100	100	>100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	100	>100	>100
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1.56	0.39	0.78	0.39	1.56

catarrhalis 31, *E. coli* 34, *Klebsiella pneumoniae* 35, *Proteus mirabilis* 34, *Proteus vulgaris* 28, *Morganella morganii* 35, *Enterobacter aerogenes* 31, *C. freundii* 34) の計 456 株について、対照薬剤としていずれも経口薬の cephalexin (CEX), cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) を用いて MIC 値を測定し、薬剤間での抗菌力について比較検討した。

2) 方法

MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は、すべての菌種で 10^6 cfu/well となるように調整して行った。本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法による 10^6 cfu/ml 接種時の成績との間には、きわめて良好な相関が認められている³⁾。

3) 成績

a) 標準菌株

教室保存の標準菌株 29 株に対する本剤と、AMPC, CCL, CXD, CEX の MIC を Table 1 に示した。本剤は, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* を除くほとんどのグラム

陰性菌に対し、優れた抗菌力を示した。

b) 臨床分離菌株

各種の臨床分離菌株 13 菌種 427 株に対する本剤と CEX, CXD, CCL, および AMPC の抗菌活性の成績を、MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2~ Fig. 14 に示した。

S. pneumoniae に対しては、AMPC が最も優れ、いずれも $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下の値であった。本剤は AMPC に次いで優れた抗菌力で $0.1 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、いずれも $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、CCL より約 2 管、CEX や CXD より約 4 管優れていた (Fig. 2)。

S. pyogenes に対しては、*S. pneumoniae* とよく似た傾向を示し、AMPC が最もすぐれ、本剤は $0.05 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、AMPC より約 1 管劣り、CCL や CXD より約 1 管、CEX より約 2 管優れていた (Fig. 3)。

S. aureus に対する抗菌力の検討では、本剤は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、いずれも $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、AMPC より約 1 管、CEX, CXD, CCL より約 2 管優れていた (Fig. 4)。

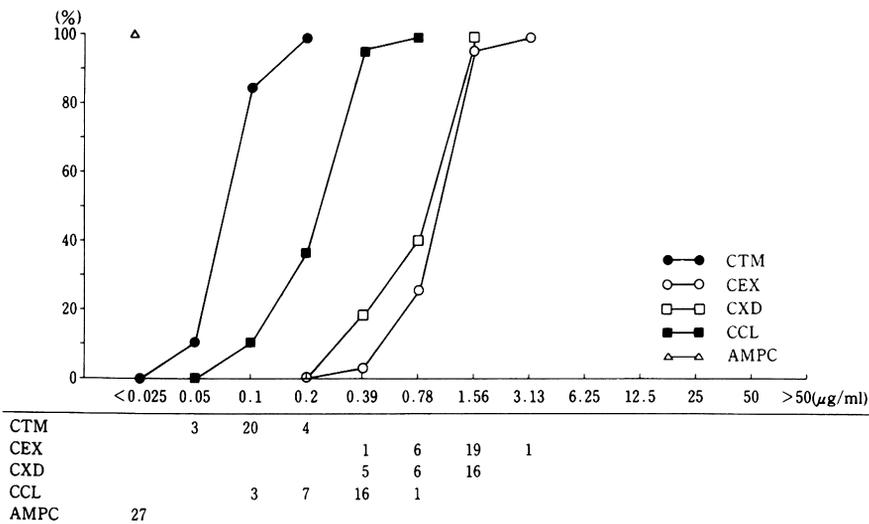


Fig. 2 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* (27 strains)
CTM: cefotiam, CEX: cephalexin, CXD: cefroxadine, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

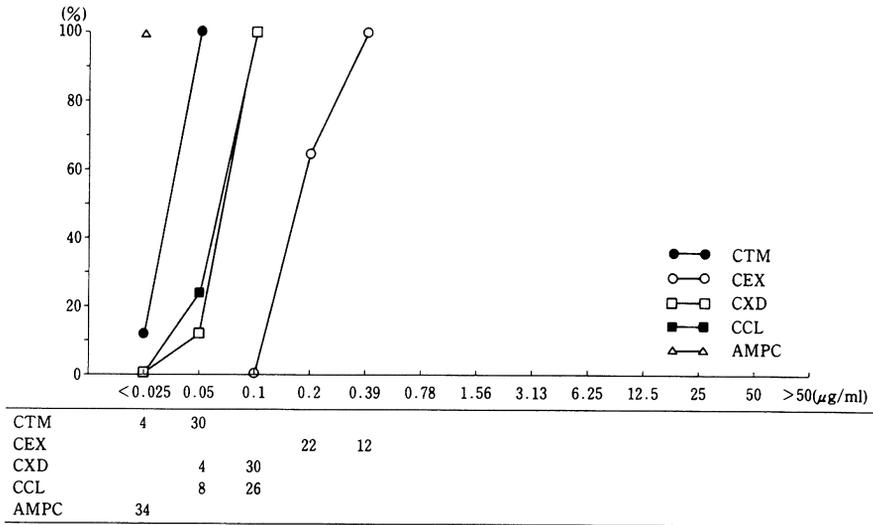


Fig. 3 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Streptococcus pyogenes* (34 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

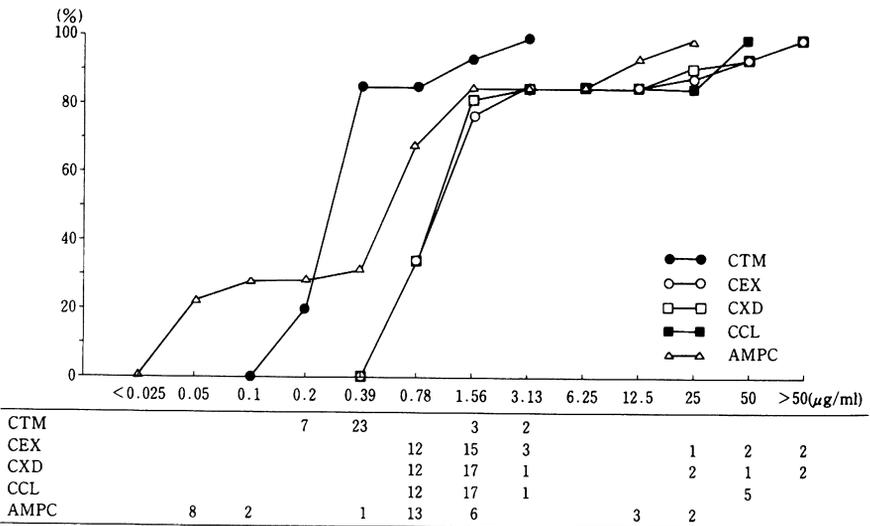


Fig. 4 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* (35 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

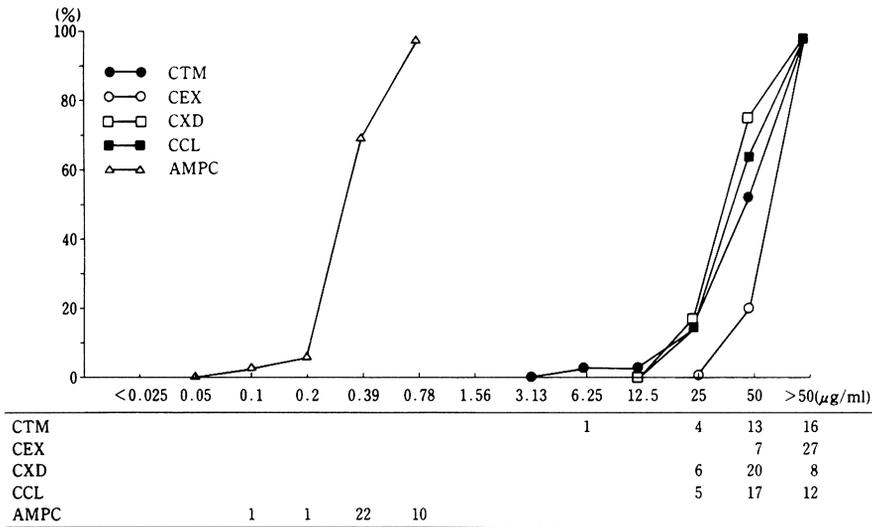


Fig. 5 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis* (34 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

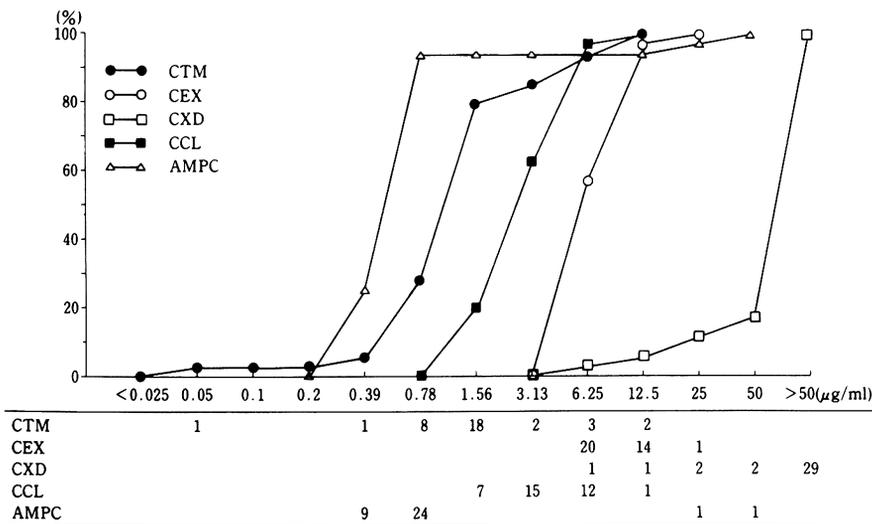


Fig. 6 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae* (35 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

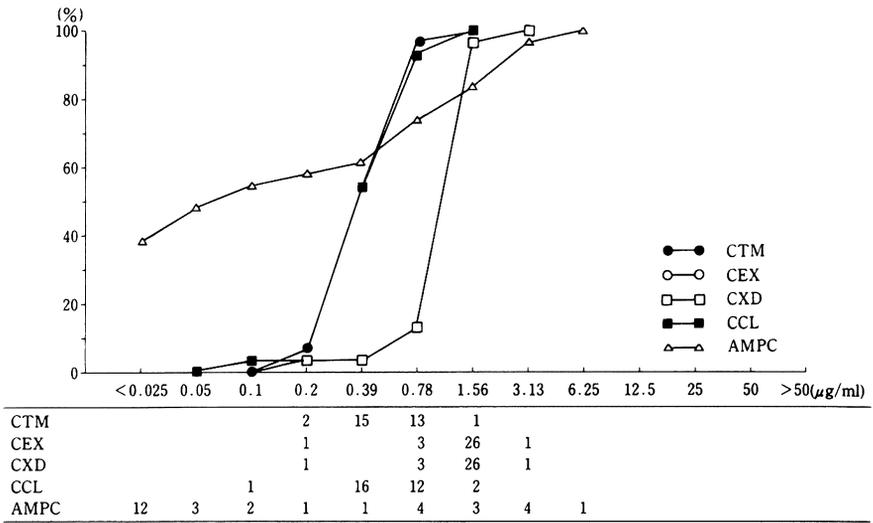


Fig. 7 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Branhamella catarrhalis* (31 strains)
 CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CXD: cefroxadine, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

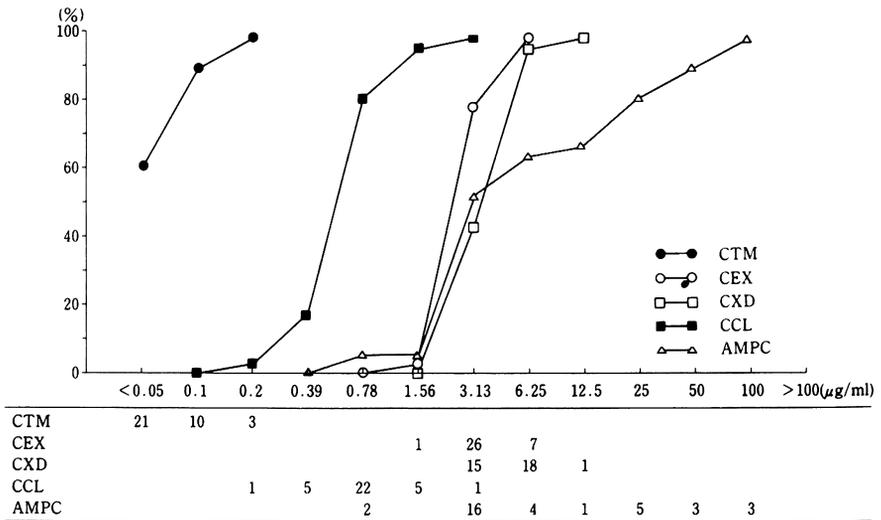


Fig. 8 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Escherichia coli* (34 strains)
 CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CXD: cefroxadine, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

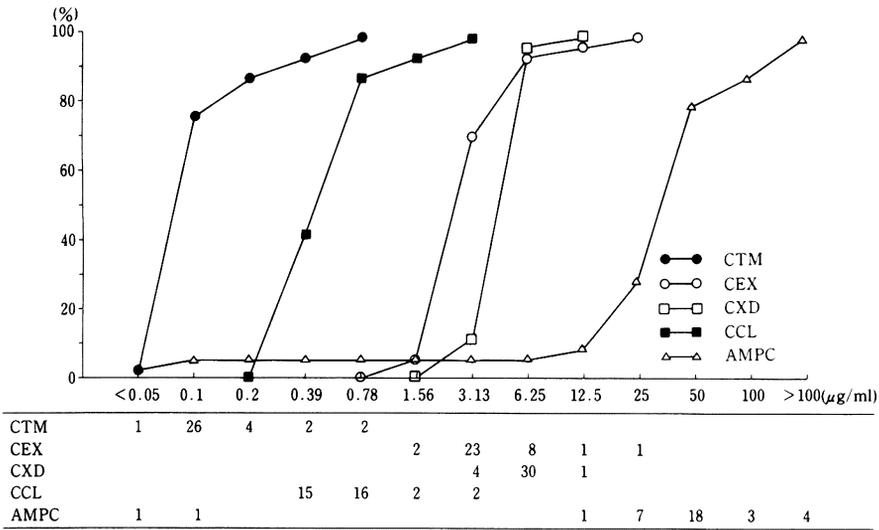


Fig. 9 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* (35 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

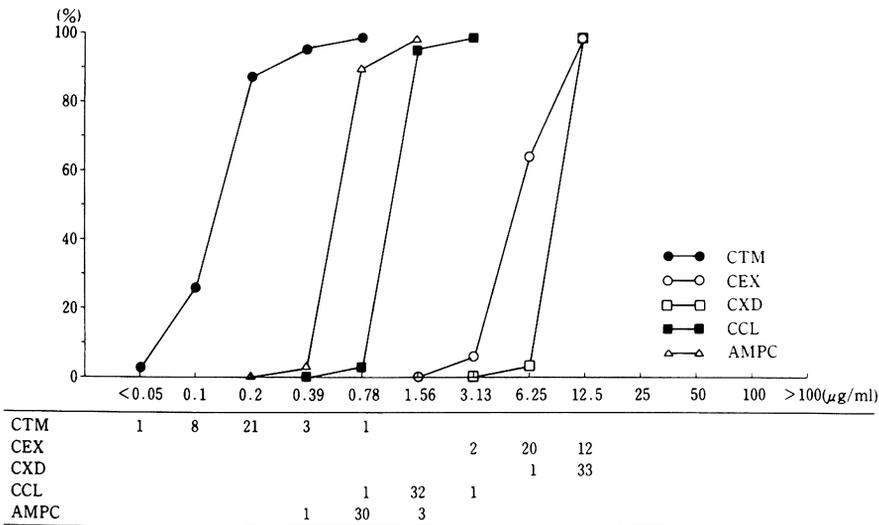


Fig. 10 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Proteus mirabilis* (34 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

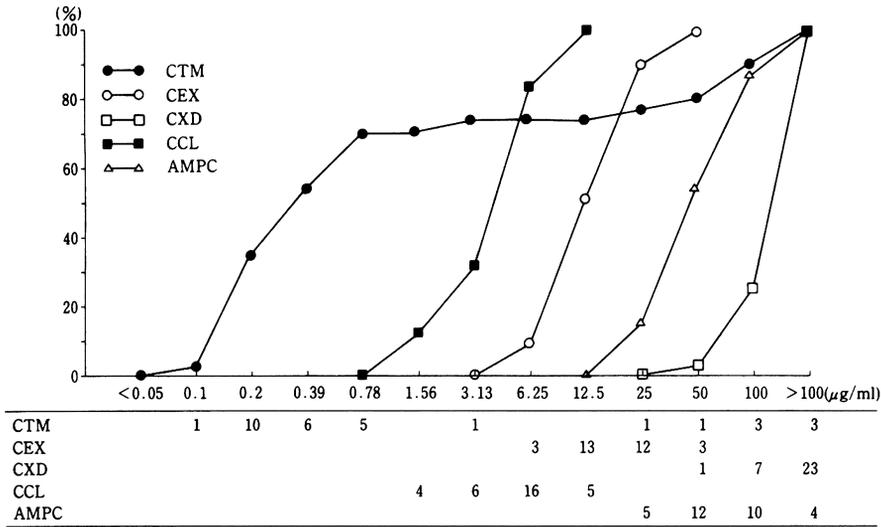


Fig. 13 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Enterobacter aerogenes* (31 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

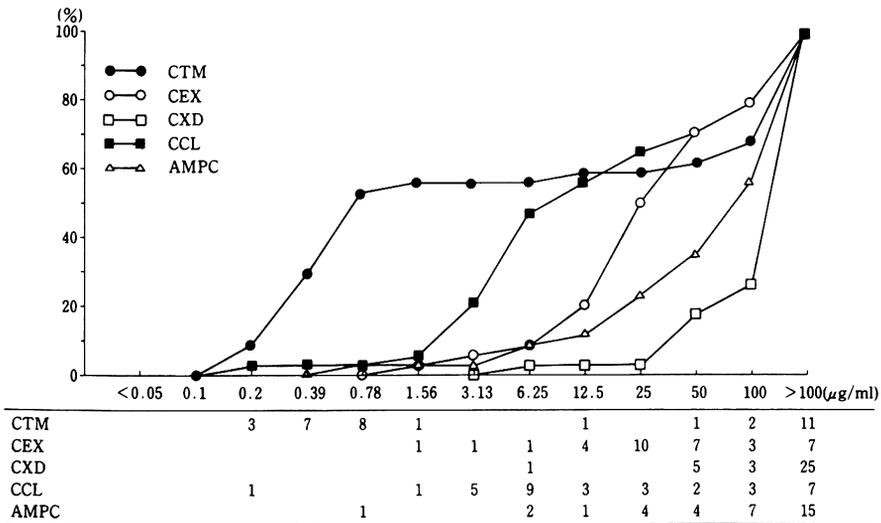


Fig. 14 MIC distribution of cefotiam hexetil and other antimicrobial agents against *Citrobacter freundii* (34 strains)
 CTM : cefotiam, CEX : cephalixin, CXD : cefroxadine, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

E. faecalis に対しては、AMPC がやはり最も優れ、MIC は 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあった。本剤は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株感受性菌があったものの、CEX, CXD, CCL とほとんど同じく、大部分は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 5)。

グラム陰性桿菌群に対しては、検討した 9 菌種のうち、*H. influenzae*, *P. vulgaris*, *M. morganii* を除く 6 菌種において、本剤がきわめて優れた抗菌力を示した。

H. influenzae に対しては、AMPC が最も優れ、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有した。本剤は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、CCL より約 1 管、CEX より約 2 管優れていた。一方 CXD は大部分が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 6)。

B. catarrhalis に対しては、AMPC は 2 峰性を示し、0.025 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有するものの、0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布した。本剤は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、CCL とほぼ同等で CEX や CXD より約 2 管優れていた (Fig. 7)。

E. coli や *K. pneumoniae* に対しては、本剤は最も優れた抗菌力を有し、*E. coli* では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、*K. pneumoniae* では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止した。CCL より約 3~4 管、CEX より約 5~6 管、CXD より約 6~7 管優れた成績であった。AMPC は *K. pneumoniae* に対し抗菌性を示さず、ほとんどが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 8, 9)。

P. mirabilis に対しては、本剤が最も優れ、全株 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。AMPC より 2 管、CCL より 3 管、CEX より 5 管、CXD より 6 管ほど優れていた (Fig. 10)。

P. vulgaris に対しては、CCL が最も優れ MIC のピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布した。これに対し、CEX や CXD, AMPC ともすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であり、本剤もすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 11)。

M. morganii に対しては、CEX を除き各抗生物質とも幅広い MIC 分布を示し、CCL が最も優れた抗菌力を示した。本剤は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と幅広く分布し、大部分が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 12)。

E. aerogenes に対しては、本剤が最も優れ、MIC

のピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが、2 峰性の分布を示し 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 31 株中 8 株 (25.8%) にみられた。CCL より 5 管、CEX より 6 管優れていた。なお、CXD や AMPC ではすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 13)。

C. freundii に対しては、本剤が最も優れ、MIC のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、2 峰性の分布で 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が 34 株中 14 株 (41.2%) にみられた。CCL より 3 管、CEX より 5 管程優れ、CXD や AMPC では大部分が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した (Fig. 14)。

II. 臨床的検討

1. 臨床使用成績

1) 対象および投与方法

対象症例は、昭和 60 年 11 月より昭和 61 年 10 月までに長崎大学第二内科学教室および関連病院 (Table 2) にて治療を行った、呼吸器感染症の 71 例 (咽喉頭炎 3 例、扁桃炎 1 例、急性気管支炎 6 例、肺炎 26 例、慢性気管支炎 18 例、気管支拡張症 13 例、び慢性汎細気管支炎 3 例、肺嚢胞+感染 1 例) で、年齢は 18~87 歳 (平均 56.2 歳)、男性 28 例、女性 43 例であった。

Table 2 Related hospitals of Nagasaki University involved in this study

Matsuura municipal hospital
Sasebo general hospital
Ohmura municipal hospital
National sanatorium Nagasaki hospital
Nagasaki municipal hospital
Nagasaki municipal medical center
Japan redcross Nagasaki atomic bomb hospital

投与方法は、16 例に対しては本剤 100 mg を 1 日 3 回、40 例に対しては 200 mg を 1 日 3 回、15 例に対しては 400 mg を 1 日 3 回投与した。投与期間は 3~19 日にわたり、総投与量は 1.2~16.8 g であった。本剤投与中は、いずれも他の抗菌剤、ステロイド剤、ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2) 有効性の検討

本剤の有効性については、臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行った。臨床的には、発熱、咳嗽、喀痰 (量、性状) などの臨床症状と胸

Table 3-1 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
1	H. K. 74, F 49.0	Pharyngolaryngitis (D. M.)	100 mg×3 (7) 2.1 g		37.9 ↓ 36.6	11800 ↓ 5500	8.4 ↓ 0.6	18 ↓ 15	Good	—
2	K. M. 85, F 35.0	Pharyngolaryngitis	100 mg×3 (5) 1.5 g		38.5 ↓ 36.8	3600 ↓ 4200	1.1 ↓ 1.1	12 ↓ 26	Good	—
3	Y. N. 56, F 53.0	Acute pharyngolaryngitis	200 mg×3 (5) 2.4 g	Normal flora ↓	36.8 ↓ 36.6	10400 ↓ 8200	4(+) ↓ 2(+)	50 ↓ 45	Good	GOT↑ GPT↑ γ-GTP↑
4	H. N. 34, F 44.0	Tonsillitis	200 mg×3 (7) 4.2 g	Normal flora	36.9 ↓ 36.0	10100 ↓ 7100	4(+) ↓ (+)	38 ↓ 39	Good	—
5	Y. T. 53, M	Acute bronchitis (Chronic hepatitis)	100 mg×3 (7) 2.1 g	Normal flora	36.8 ↓ 36.2	5100	1.6 ↓ 0.9		Unknown	(Infective symptom unclear)
6	C. N. 56, F	Acute bronchitis (Cholecystolithiasis)	100 mg×3 (4) 1.2 g	<i>Haemophilus</i> sp. ↓ (-)	38.0 ↓ 35.6	7300 ↓ 6500	7.4 ↓ 8.0		Good	—
7	T. M. 56, F	Acute bronchitis	100 mg×3 (7) 2.1 g	Normal flora	36.2 ↓ 36.0	4000 ↓ 4800	2.5		Unknown	(Infective symptom unclear)
8	E. K. 18, M 57.5	Acute bronchitis	100 mg×3 (3) 0.9 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.7	8300 ↓ 5400	10.0 ↓ 5.5		Good	—
9	N. A. 65, F 49.0	Acute bronchitis	200 mg×3 (8) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	36.7 ↓ 36.2	6500 ↓ 6100	2(+) ↓ (±)	70 ↓ 31	Good	—
10	R. M. 57, F 45.0	Acute bronchitis	200 mg×3 (4) 2.4 g	Normal flora	38.5 ↓ 36.5	6000 ↓ 4800	2(+) ↓ (-)	38 ↓ 30	Good	—

D.M.: Diabetes mellitus

Table 3-2 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
11	U. F. 64, F 39.0	Pneumonia (Middle lobe syndrome)	100 mg × 3 (5)	Normal flora	37.2	5200	(-)	25	Unknown	(Infective symptom unclear)
				↓	↓	↓	↓	↓		
12	H. H. 23, F 50.0	Pneumonia	100 mg × 3 (15) 4.5 g	Normal flora	37.0	3400	(-)	24	Unknown	(Infective symptom unclear)
				↓	↓	↓	↓	↓		
13	E. F. 56, F 58.0	Pneumonia	200 mg × 3 (7) 3.6 g	<i>H. influenzae</i> (+)	36.2	5600	(-)	9	Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
14	Y. I. 69, F 55.0	Pneumonia (Rheumatoid arthritis)	200 mg × 3 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (+)	37.5	11200	2(+)	38	Fair	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
15	R. N. 39, F 52.0	Pneumonia	200 mg × 3 (8) 4.8 g	<i>S. aureus</i>	37.6	13400	3(+)		Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
16	Y. I. 58, M 62.0	Pneumonia (Bronchiectasis)	200 mg × 3 (10) 6.0 g	(-)	37.3	14600	2(+)		Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
17	A. S. 24, F 46.0	Pneumonia	200 mg × 3 (13) 7.8 g	Normal flora	38.9	7900	2(+)	40	Excellent	Eosinophil ↑
				↓	↓	↓	↓	↓		
18	I. M. 30, M 60.0	Pneumonia	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	36.6		(+)	31	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
19	M. K. 58, F 53.0	Pneumonia	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	39.3		5(+)	72	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
20	K. M. 25, F 45.0	Pneumonia	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	36.8		(+)	26	Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	37.3	4400	3(+)	40	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	36.5	5600	(-)	11	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	38.7	15200	6(+)	32	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	36.3	8000	(±)	8	Excellent	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	38.2	10500	4(+)	80	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	36.5	4200	(-)	16	Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
				Normal flora	37.5	15800	4.5(+)	82	Good	-
				↓	↓	↓	↓	↓		
					36.0	8300	(+)	75		

Table 3-3 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B, W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
21	Y. H. 66, F 41.0	Pneumonia (Middle lobe syndrome)	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	37.4 ↓ 36.5	12700 ↓ 3500	5(+) ↓ (-)	30 ↓ 15	Excellent	-
22	M. G. 78, M 56.0	Pneumonia	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	37.0 ↓ 36.3	16700 ↓ 7000	6(+) ↓ (-)	47 ↓ 25	Excellent	BUN ↑ s-Creatinin ↑
23	H. Y. 66, F 41.0	Pneumonia (Middle lobe syndrome)	200 mg × 3 (14) 8.4 g	Normal flora	37.4 ↓ 36.3	9100 ↓ 3500	5(+) ↓ (-)	30 ↓ 15	Excellent	-
24	T. M. 62, F 52.0	Pneumonia (Bronchial asthma) (Chronic nephritis)	200 mg × 3 (14) 8.2 g	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	38.8 ↓ 36.6	11800 ↓ 4800	6(+) ↓ (-)	165 ↓ 68	Excellent	BUN ↑
25	K. R. 34, F 51.0	Pneumonia	200 mg × 3 (14) 8.2 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	36.8 ↓ 37.2	6300 ↓ 6200	(+) ↓ (-)	75 ↓ 23	Fair	-
26	I. M. 79, M 55.0	Pneumonia	200 mg × 3 (16) 9.6 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	38.0 ↓ 36.2	13600 ↓ 6000	5(+) ↓ (+)	22 ↓ 17	Good	-
27	S. S. 57, M 58.0	Pneumonia	200 mg × 3 (19) 11.4 g	Normal flora	36.4 ↓ 36.2	12900 ↓ 4900	6(+) ↓ 1.5(+)	76 ↓ 20	Good	GPT ↑
28	H. Y. 64, F 35.0	Pneumonia (I. I. P.)	400 mg × 3 (3) 3.6 g	<i>E. agglomerance</i> ↓ (-)	38.2 ↓ 38.8	6200 ↓ 11500	2(+) ↓ 3(+)	121 ↓ 154	Poor	-
29	T. M. 53, M 60.0	Pneumonia	400 mg × 3 (7) 8.4 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.5 ↓ 36.0	11300 ↓ 7300	(+) ↓ (-)	20 ↓ 21	Good	-
30	T. M. 38, M. 58.5	Pneumonia	400 mg × 3 (7) 7.2 g	Normal flora	37.1 ↓ 36.2	8700 ↓ 5200	4(+) ↓ (±)	45 ↓ 10	Good	-

I I P. : Idiopathic interstitial pneumonia

Table 3-4 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
31	M. H. 49, M	Pneumonia	400 mg × 3 (7) 8.0 g	Normal flora	37.3 ↓ 36.5	8700 ↓ 6800	2(+) ↓ (-)	58 ↓ 15	Excellent	-
32	Y. T. 32, M 51.5	Pneumonia	400 mg × 3 (8) 8.4 g		36.0 ↓ 36.0	10700 ↓ 10200	(+) ↓ (-)	5 ↓ 3	Fair	-
33	S. K. 63, F 58.0	Pneumonia	400 mg × 3 (14) 16.8 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ (-)	37.7 ↓ 36.8	11200 ↓ 4100	6.2 ↓ 0.2	25 ↓ 2	Excellent	-
34	T. Y. 84, M 33.0	Pneumonia (Cholecystolithiasis)	400 mg × 3 (14) 16.8 g	<i>E. coli</i> ↓ <i>S. aureus</i>	37.1 ↓ 36.8	11000 ↓ 7400	15.2 ↓ 3.6		Good	GOT ↑, GPT ↑ Al-P ↑ γ-GTP ↑
35	T. A. 48, F 50.0	Obstructive pneumonia	200 mg × 3 (10) 6.0 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.8	4300 ↓ 2200	2(+) ↓ (-)	26 ↓ 11	Good	-
36	H. D. 68, M 55.0	Obstructive pneumonia	400 mg × 3 (8) 9.6 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.3 ↓ 36.7	5300 ↓ 4900	(+) ↓ (-)	33 ↓ 28	Good	-
37	S. K. 76, M 42.0	Chronic bronchitis (Obstructive lung disease)	100 mg × 3 (5) 1.5 g	<i>S. pneumoniae</i>	37.3 ↓ 36.4	7400	2.8	16	Fair	-
38	H. N. 64, M	Chronic bronchitis (pulmonary emphysema)	100 mg × 3 (5) 1.5 g	<i>H. influenzae</i>	38.0 ↓ 37.5	9300 ↓ 5200	6(+) ↓ 2(+)		Fair	-
39	T. S. 63, F 41.0	Chronic bronchitis (Lung cancer)	200 mg × 3 (7) 4.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 37.4	7100 ↓ 4600	2(+) ↓ (+)	110 ↓ 126	Fair	-
40	K. E. 68, M. 62.0	Chronic bronchitis (Lung cancer, Liver cirrhosis)	200 mg × 3 (7) 4.2 g	<i>E. cloacae</i> 10* <i>H. influenzae</i> 10* → <i>E. cloacae</i>	37.8 ↓ 37.2	6500 ↓ 5100	2(+) ↓ (+)	53 ↓ 28	Fair	-

Table 3-5 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
41	F. K. 59, F 45.0	Chronic bronchitis	200 mg×3 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.9 ↓ 36.5	11300 ↓ 4500	(+) ↓ (-)	59 ↓ 41	Fair	-
42	A. T. 40, M 49.0	Chronic bronchitis	200 mg×3 (7) 4.0 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.6	12500 ↓ 6700	6(+) ↓ (+)	58 ↓ 33	Good	-
43	O. S. 58, F 38.5	Chronic bronchitis (D. M., Cystitis)	200 mg×3 (7) 3.6 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (-)	36.0 ↓ 35.0	6300 ↓ 6100	(±) ↓ (-)	60 ↓ 32	Good	-
44	K. K. 75, M 46.5	Chronic bronchitis	200 mg×3 (7) 4.2 g	<i>B. catarrhalis</i> ↓ (-)	37.5 ↓ 36.5	3400 ↓ 3900	(+) ↓ (+)	55 ↓ 45	Fair	-
45	S. N. 62, M 54.0	Chronic bronchitis (Sinusitis)	200 mg×3 (8) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)		7300 ↓ 7000	3(+) ↓ 3(+)	58 ↓ 45	Fair	-
46	K. T. 31, F 54.0	Chronic bronchitis	200 mg×3 (8) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	36.8 ↓ 36.5	9000 ↓ 6800	(+) ↓ (±)	38 ↓ 21	Good	-
47	Y. T. 53, M 64.0	Chronic bronchitis	200 mg×3 (11) 6.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ (-)	37.6 ↓ 36.4	8900 ↓ 6100	4(+) ↓ (-)	32 ↓ 7	Excellent	-
48	F. H. 71, M 45.5	Chronic bronchitis (Chronic pulmonary emphysema, Pulmonary tbc)	200 mg×3 (12) 7.2 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.5	9400 ↓ 4400	11.5 ↓ 0.3	18	Good	-
49	S. F. 71, F 38.0	Chronic bronchitis	200 mg×3 (14) 8.4 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.7 ↓ 37.0	5000 ↓ 4200	(+) ↓ (-)	25 ↓ 27	Good	-
50	H. S. 71, F. 44.5	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	400 mg×3 (5) 6.0 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 37.2	9600 ↓ 11300	0.2 ↓ 0.4	3 ↓ 2	Unknown	(Infective symptom unclear)

D. M. : Diabetes mellitus
tbc : tuberculosis

Table 3-6 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
51	N. M. 74, M 52.0	Chronic bronchitis (Pulmonary fibrosis)	400 mg × 3 (8) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	37.2 ↓ 36.2	7600 ↓ 6000	2(+) ↓ (-)	53 ↓ 30	Good	-
52	A. T. 58, M 48.5	Chronic bronchitis (Old pulmonary tbc, Respiratory insufficiency)	400 mg × 3 (9) 10.8 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.1 ↓ 36.6	6900 ↓ 7100	1.6 ↓ 0.5	30 ↓ 18	Good	-
53	Y. S. 63, F 39.0	Chronic bronchitis	400 mg × 3 (9) 10.4 g	Normal flora ↓	36.8 ↓ 36.6	6000 ↓ 7300	2(+) ↓ (-)	15 ↓ 13	Good	Eosinophil ↑
54	S. M. 87, F 48.0	Chronic bronchitis (Hypertension, Cardiac insufficiency)	400 mg × 3 (14) 16.8 g	Normal flora ↓ <i>A. anitratus</i>	37.9 ↓ 36.6	9800 ↓ 4100	6(+) ↓ (+)	104 ↓ 38	Good	-
55	K. N. 43, F	Bronchiectasis	100 mg × 3 (7) 2.1 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	38.7 ↓ 36.6	14100 ↓ 9500	12.9 ↓ 0.1		Good	-
56	T. F. 48, F 54.0	Bronchiectasis	100 mg × 3 (7) 2.1 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.7	8900 ↓ 6600	2(+) ↓ (-)	32 ↓ 12	Excellent	Dizziness
57	T. I. 58, F 39.0	Bronchiectasis (Pulmonary tbc)	100 mg × 3 (7) 2.1 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.3 ↓ 36.8	7900 ↓ 7700	2(+) ↓ (+)	28 ↓ 23	Unknown	(Infective symptom unclear)
58	Y. F. 75, M 51.5	Bronchiectasis (Cardiac insufficiency)	100 mg × 3 (14) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	37.3 ↓ 36.4	6900 ↓ 4800	0.9 ↓ 0.8	40	Good	-
59	Y. M. 59, M 50.0	Bronchiectasis (Pulmonary tbc)	100 mg × 3 (14) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.8 ↓ 37.0	4500 ↓ 4400	(+) ↓ (-)	65/98 ↓ 54/85	Fair	-
60	K. D. 41, M. 55.0	Bronchiectasis	200 mg × 3 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> 10 ^s ↓ <i>H. influenzae</i> 10 ^s	38.7 ↓ 36.3	17500 ↓ 9700	6(+) ↓ (+)	68 ↓ 39	Good	-

tbc : tuberculosis

Table 3-7 Cases evaluated for clinical efficacy after administration of cefotiam hexetil

No.	Name Age, Sex B. W.	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Clinical effect	Side effect (Remarks)
61	Y. Y. 34, F 36.0	Bronchiectasis	200 mg×3 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> 4×10 ⁷ ↓	36.5 ↓	11700 ↓	2(+) ↓	96 ↓	Fair	—
				<i>H. influenzae</i> 4×10 ⁸	36.4	9500	(+)	72	—	
62	K. Y. 63, F 37.0	Bronchiectasis	200 mg×3 (7) 4.2 g	Normal flora ↓	38.8 ↓	5600	2(+)	58	Good	—
				Normal flora	36.7	5700	(+)	24	—	
63	M. A. 37, F 39.5	Bronchiectasis	200 mg×3 (8) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓	37.8 ↓	7600 ↓	2(+) ↓	41 ↓	Good	—
				(-)	36.8	7100	(+)	27	—	
64	M. A. 38, F 41.0	Bronchiectasis (Sinusitis)	200 mg×3 (8) 4.2 g	<i>S. aureus</i> ↓	37.5 ↓	7800	(+)	38	Good	—
				(-)	36.6	8000	(-)	20	—	
65	S. K. 72, F 33.0	Bronchiectasis (Hypertension)	200 mg×3 (11) 6.6 g		36.4	6300	(+)	92	Good	—
					↓	↓	↓	↓	↓	↓
66	T. N. 72, F 35.0	Bronchiectasis	200 mg×3 (14) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓	37.6 ↓	4200 ↓	5(+) ↓	134 ↓	Good	—
				<i>H. influenzae</i> (+)	36.8	3200	(-)	35	—	
67	S. I. 56, F 41.5	Bronchiectasis (Sinusitis)	400 mg×3 (14) 16.8 g	<i>H. influenzae</i> (##)	39.0 ↓	7100	(+)	23	Fair	—
					36.7	9700	2(+)	45	—	
68	K. N. 63, F 46.0	D. P. B.	100 mg×3 (7) 2.1 g	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁸ ↓	37.1 ↓	6300 ↓	(+) ↓	57 ↓	Poor	—
				<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁷	37.0	8800	(±)	50	—	
69	T. T. 66, M 48.5	D. P. B.	200 mg×3 (12) 7.2 g	<i>H. influenzae</i> 8×10 ⁷ → <i>S. aureus</i> 6×10 ⁵	37.8 ↓	10100 ↓	5(+) ↓	50 ↓	Good	—
				<i>H. influenzae</i> 3×10 ⁸	36.7	4800	(+)	27	—	
70	H. M. 20, M.	D. P. B.	400 mg×3 (14) 16.8 g	<i>H. influenzae</i> (##)	36.8 ↓	7800 ↓	3(+) ↓	32 ↓	Good	—
					36.3	5300	(-)	16	—	
71	S. I. 70, F 35.0	Pulmonary cyst + Infection	200 mg×3 (7) 4.2 g	Normal flora ↓	38.3 ↓	3600 ↓	(+) ↓	22 ↓	Good	Coombs' direct test positive
				Normal flora	36.3	5000	(+)	19	—	

D. P. B. : Diffuse panbronchiolitis

Table 4 Clinical efficacy of cefotiam hexetil regarding to infection

Disease	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pharyngolaryngitis	3	0	3	0	0	3/3
Tonsillitis	1	0	1	0	0	1/1
Acute bronchitis	4	0	4	0	0	4/4 (100)
Pneumonia	24	9	11	3	1	20/24(83.3)
Chronic bronchitis	17	1	9	7	0	10/17(58.8)
Bronchiectasis	12	1	8	3	0	9/12(75.0)
D. P. B.	3	0	2	0	1	2/3
Pulmonary cyst with infection	1	0	1	0	0	1/1
Total	65	11	39	13	2	50/65(76.9)

D.P.B : Diffuse parbronchiolitis

Table 5 Clinical efficacy of cefotiam hexetil regarding to daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
100 mg×3	12	2	6	3	1	8/12(66.7)
200 mg×3	39	7	24	8	0	31/39(79.5)
400 mg×3	14	2	9	2	1	11/14(78.6)
Total	65	11	39	13	2	50/65(76.9)

部レントゲンの改善度を、検査値では、末梢白血球とその分画、血沈、CRPなどの炎症所見の改善度を参考にし、さらに起炎菌が判明した症例では、菌の消長を重視した。

総合的効果判定は、以上の事を重視した上で、本剤投与後速やかに自覚症状が改善し、起炎菌が消滅したものを著効 (excellent)、本剤投与後3~4日で自覚症状が軽減し、投与終了時には起炎菌が消滅または減少していたものを有効 (good) とした。自覚症状はある程度改善したものの治癒には至らず、検査所見にも軽度の改善が認められて無効といえないものをやや有効 (fair)、自覚症状、検査所見と共に不変または増悪していたものを無効 (poor) とした。

3) 成績

a) 総合臨床効果

Table 3 に総合的な臨床成績を中心として、症例ごとに、診断名や投与量さらに検査成績の一部や副作用などを一括して示し、さらに Table 4 には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には、対象とした71例中、本剤投与前の感染症状が不明確であった症例5, 7, 11, 12, 50, 57の6例を判定不能とし、残りの65例において、その効果は著効11, 有効39, やや有効13, 無効2で、全体の有効率は

76.9%であった。疾患別にみると、症例は少ないものの咽喉頭炎3例および扁桃炎1例さらに急性気管支炎4例はすべて有効であり、肺炎は24例中20例83.3%の有効率であった。慢性気管支炎では17例中10例58.8%、気管支拡張症では12例中9例75.0%の有効率であり、慢性気道感染症では全体で32例中21例65.6%の有効率であった。

投与量別臨床効果の検討を Table 5 に示した。1回100 mg 1日3回投与群では12例中8例66.7%、1回200 mg 1日3回投与群では39例中31例79.5%、1回400 mg 1日3回投与群では14例中11例78.6%の有効率であった。

b) 細菌学的効果

33例についての、本剤投与後における分離菌別の細菌学的効果を Table 6 に示した。グラム陽性球菌は、*S. aureus* 3株、*S. pneumoniae* 5株が分離され、前者は3株すべて、後者は4株80.0%が消失した。また、*B. catarrhalis* 1株が分離され、起炎菌としての意義は不明であったものの消失した。グラム陰性桿菌群では、もっとも多く分離された *H. influenzae* においては、19株中5株26.3%が消失し、5株について菌数の減少がみられたが、6株ではほとんど不変であった。その他、*E. coli* 1株が分離されたものは、本剤投与後 *S. aureus* に交代した。*Enterobacter*

Table 6 Bacteriological effects of cefotiam hexetil regarding to various isolates

Isolated organism	No. of cases	Bacteriological effect					Rate of eradication (%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Unknown	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	0	0	0	0	3/3
	<i>S. pneumoniae</i>	5	0	0	0	1	4/5 (80.0)
	Subtotal	8	0	0	0	1	7/8 (87.5)
Gram-negative bacteria	<i>H. influenzae</i>	19	5	0	0	6	5/19(26.3)
	<i>Haemophilus</i> sp.	1	0	0	0	0	1/1
	<i>E. coli</i>	1	0	0	1	0	0/1
	<i>E. agglomerance</i>	1	0	0	0	0	1/1
	<i>B. catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	0	0/1
	Subtotal	24	8	6	1	6	3
Mixed infection	1	0	1	0	0	0	0/1
Total	33	15	7	1	6	4	15/33(45.5)

Table 7 Occurrence rate of side effects and abnormal laboratory data

Item	No. of cases	No. of test cases	Occurrence rate
Dizziness	1		1.4 %
No. of total cases : 71			
Items of abnormal date	No. of cases	No. of test cases	Occurrence rate
GOT・GPT, γ -GTP, AL-p increase	4	63	6.3 %
BUN \uparrow , s-Creatinin \uparrow	2	59	3.4 %
Eosinophilia	2	58	3.4 %
Coombs direct test positive	1	22	4.5 %

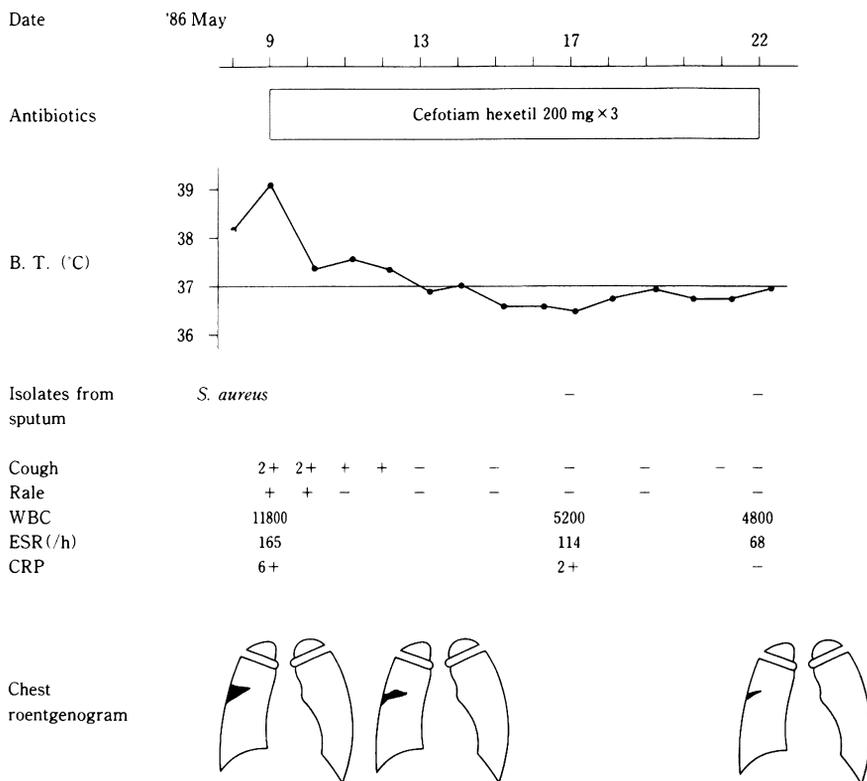


Fig. 15 Case 24, T. M., 62 y. o., Clinical diagnosis: Pneumonia

agglomerans, が1株分離され, 消失した。*P. aeruginosa* は1株が分離されたが菌数の減少がみられた。*E. cloacae* と *H. influenzae* の分離された症例40では, *H. influenzae* のみ消失し, *E. cloacae* は残存した。

c) 症 例

次に Table 3 のなかから, 良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例24 ○ 谷○, 62歳, 女性

臨床診断: 肺炎

昭和61年5月5日頃より感冒様症状を訴え, その後咳嗽や膿性痰さらに38°C台の発熱を伴うため, 5月9日大村市立病院を受診した。

胸部レントゲン像では, 右上肺野に浸潤影を認め, 喀痰の細菌検査では *S. aureus* が分離され, 検査所見では CRP6+, 白血球11,800/mm³, 好中球62%, 血沈1時間値165mmと強い炎症所見がみられた。肺炎の診断にて, 入院後本剤200mgを1日3回14日間(総量8.2g)投与した。臨床経過は Fig. 15 に示したように, 自覚症状は改

善し, 胸部レントゲン上浸潤影は消失した。炎症反応も改善し, 喀痰からの *S. aureus* は消失し, 著効と判断した。副作用は認められなかったが, BUN の軽度の上昇(15.7→21.8)が認められた。

なお基礎疾患として気管支喘息があったが, 今回は喘息発作はなく, 副腎皮質ホルモンは服用していなかった。

症例47 ○中○英, 53歳, 女性

臨床診断: 慢性気管支炎

以前より咳嗽, 喀痰を時々繰り返し, 慢性気管支炎の診断にて, 長崎原爆病院内科外来に通院中であった。昭和61年4月3日頃より38°C台の発熱とともに, 咳嗽および膿性痰の増加を訴え, 4月5日に外来を受診した。喀痰からは *S. pneumoniae* が多数分離され, 検査所見では, CRP4+, 白血球数8,900/mm³, 好中球72%, 血沈1時間値32mmと中等度の炎症所見を認めた。外来にて本剤200mgを1日3回11日間(総量6.0g)投与した。臨床経過は Fig. 16 に示したように, 自覚症状や炎症反応の改善を認め, 喀痰からの *S. pneumoniae* は消失し, 著効と判断した。副作用および臨床検査値の異常は認め

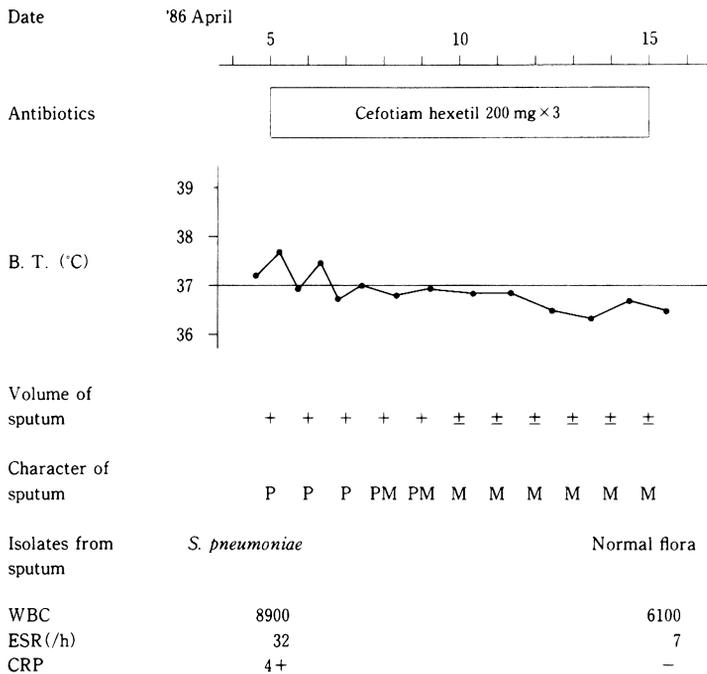


Fig. 16 Case 47, Y. T., 53 y. o., Clinical diagnosis: Chronic bronchitis

られなかった。

2. 副作用

1) 安全性の検討

安全性に関しては、本剤投与後の自覚的所見、とくに発熱、発疹、癢痒感、下痢、軟便、中枢神経症状などの発現に注意を払うとともに (Table 3)、臨床検査値では、赤血球、ヘモグロビン、血小板、白血球およびその分画などの血清学的検査、GOT、GPT、AL-P、ビリルビンなどの肝機能検査、さらにBUN、クレアチニン、電解質などの血清生化学的所見および尿所見などについて、異常値の出現の有無を観察した。

2) 副作用の出現 (Table 7)

Table 3 に示したように、症例 56 において、本剤 300 mg, 1 日 3 回の投与後、4 日目よりフラフラ感が出現した。外来にて投与していたことと軽度であったことから、患者はそのまま内服を続け、7 日目に受診し、本剤の中止により症状は消失した。

検査値では、軽度の肝機能異常が 4 例 (症例 3, 19, 26, 34) に、好酸球増多が 2 例 (症例 17, 53) に、BUN, s-クレアチニンの上昇が 2 例 (症例 22, 24) に、直接クームス陽転が 1 例 (症例 71) に認め

られた。肝機能異常を示した症例 34 は胆石症であり、BUN 上昇を示した症例 24 は慢性腎炎であって、薬剤との関連は明確ではなかったが、投与中止後速やかに正常化しており、本剤との因果関係を疑った。

III. 考 按

セフェム系抗生物質は、第 1 世代、第 2 世代、第 3 世代と開発が進み、抗菌力や抗菌スペクトルの面においてもさらに優れたものへと向かっているが、従来の点滴静注中心の開発に加え、外来でも手軽に投与できる経口剤の開発の試みも近年盛んになされている。従来のセフェム系経口剤である CEX や CCL などに関しては、抗菌力や抗菌スペクトルさらには β -lactamase に対する安定性や、吸収性などの体内動態の面においても改良の余地が残されていた。また注射用セフェム剤は一般的に親水性のため、消化管吸収性に乏しく、そのままの型では経口剤として用いることは出来なかった。CTM は武田薬品で開発され、すでに市販されているが、CTM-HE は、CTM のエステル化物で、経口投与でほとんど吸収されなかった CTM を吸収できるようにし、吸

収されると同時にエステル部分が加水分解を受け、血中では、CTM として存在し、抗菌活性を發揮するように改良されている。従来の経口用セフェム剤やペニシリン剤に比較し、各種の β -lactamase に安定で、グラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを示し、また従来の経口用セファロsporin 耐性の *E. coli* や *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しても強い抗菌力を有している。

各種臨床分離株 13 菌種に対する本剤の抗菌力の検討では、対照とした CEX, CXD, CCL, AMPC と比較して、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis* に対しては、より優れた抗菌力が認められた。CTM は、CEX 耐性の *E. coli* および *K. pneumoniae* に対しても抗菌力を示し、これら菌株の産生する β -lactamase (penicillinase) に安定とされている⁹⁾。呼吸器感染症の起炎菌として重要な菌種である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対しては、AMPC よりやや劣るものの、従来の CEX, CXD, CCL よりも明らかに優れた抗菌力がみられた。

咽喉頭炎 3, 扁桃炎 1, 急性気管支炎 6, 肺炎 26, 慢性気管支炎 18, 気管支拡張症 13, び慢性汎細気管支炎 3, 肺嚢胞 + 感染 1 の計 71 例の呼吸器感染症に、本剤 300~1,200 mg を 1 日 3 回、3~19 日間経口投与した場合の臨床効果は、著効 11, 有効 39, やや有効 13, 無効 2, 判定不能 6 で、その有効率は 76.9% であった。疾患別にみると、判定可能な急性気道性感染症 8 例はいずれも有効であり、急性肺炎では 24 例中 20 例 83.3% の有効率であった。慢性気管支炎では 17 例中 10 例 58.8%, 気管支拡張症 12 例中 9 例 75.0% と慢性気道感染症ではやや劣る成績を得た。このことは、起炎菌不明の症例が多かったものの、急性呼吸器感染症では *S. pneumoniae* をはじめとするグラム陽性球菌の関与が多いと考えられること、慢性気道感染症では、*H. influenzae* や *P. aeruginosa* の関与が多く、それぞれの菌に対する本剤の MIC 値を考えると、当然の結果と考えられた。

投与量別の臨床効果を見ると、300 mg/日では 12 例中 8 例 66.7%, 600 mg/日では 39 例中 31 例 79.5%, 1,200 mg/日では 14 例中 11 例 78.6% の有効率で、300 mg 投与群ではやや低い傾向が得られた。しかし、600 mg と 1,200 mg では、疾患の重症度など

も関連してか、投与量による臨床効果の差はみられなかった。

分離菌別にみると、グラム陽性菌群の *S. aureus* は 3 株中 3 株, *S. pneumoniae* は 5 株中 4 株 (80%) が消失し、グラム陽性菌全体の消失率は 87.5% であった。一方グラム陰性菌群では、*H. influenzae* が 19 例ともっとも多く分離されたが 5 株のみ消失し、26.3% と低い消失率であった。その他の菌種として、*E. coli*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* が各 1 株分離されたが、*E. coli* 1 株と *P. aeruginosa* 1 株は除菌されず、他はすべて除菌された。本剤は *P. aeruginosa* に無効であることから、除菌されなかったのは当然のことと思われた。

副作用として、エステル化された経口剤では消化器症状に注目せねばならないが、今回は 1 例もそのような症状はみられなかった。また、1 例に投与後 4 日目よりフラフラ感が出現したが、軽度であったことからそのまま内服を続行し、再受診時に本剤の中止とともに速やかに改善した。臨床検査値では、肝機能異常が 6.3%, BUN, s-クレアチニン上昇が 3.4%, 好酸球増多が 3.4%, 直接クームス陽転が 4.5% の発現率でみられたが、いずれも投与中止後速やかに正常化した。

以上の成績より、本剤は経口用セフェム系抗生物質として、急性および慢性の呼吸器感染症に対して、とくに軽症ないしは中等症の症例において、有効かつ安全な薬剤として期待されるものと思われた。

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) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, SCE-963. 1978
- 3) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 4) 中富昌夫, 他 14 名: 新抗生剤 Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27: 357~372, 1979
- 5) 小比木研二, 木田 誠, 半田雅彦, 三橋 進: Cefotiam (SCE-963) の β -lactamase に対する態度および細菌細胞外膜透過性。Chemotherapy 27(S-3): 94~105, 1979

LABORATORY AND CLINICAL
STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL
IN RESPIRATORY INFECTIONS

SHIGERU KOHNO, YUICHI INOUE,
MIYAKO MASAKI, HIDEO MASHIMOTO,
YASUMASA KOUTSU, YASU HARU MASUYAMA,
TAKASHIGE MIYAZAKI, NAOFUMI SUYAMA,
HIRONOBU KOGA, TOSHI AKI HAYASHI,
KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA,
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University,

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

KAZUHIRO TATEDA, CHIKAKO MOCHIDA,
KAZUYUKI SUGAWARA and TOSHI AKI USUI

Clinical Laboratory,

Nagasaki University Hospital, Nagasaki

HIROMARU IWASAKI, KINICHI IZUMIKAWA,

KAZUHIRO OKUNO, ROKUSHI OKA,

KOHTA KOHNO, YASUKO UEDA,

KIYO FUJITA, MASAMOTO NAKANO, NAOMI

ITO, TSUNEO TSUTSUMI and YOUJI SUZUYAMA

Related Hospitals of Nagasaki University

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, was evaluated basically and clinically to provide the following facts:

1) Antimicrobial activity: the *in vitro* antimicrobial activity of CTM-HE was tested by the MIC-2000 system. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CTM-HE for a total of 456 strains, consisting of 29 standard strains and 427 clinical isolates, were compared with those of cephalexin (CEX), cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC). CTM-HE showed more potent antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* and *Proteus mirabilis* than CEX, CXD, CCL and AMPC. Its activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* was inferior to that of AMPC but superior to those of CEX, CXD and CCL.

2) Clinical evaluation and adverse events: 71 patients with respiratory infection were treated with 300-1,200 mg daily of oral CTM-HE for 3-19 days. The efficacy rate was 76.9% (50/65) (excellent 11, good 39, fair 13, poor 2 and not assessable 6). One patient complained of wooziness, which disappeared immediately after cessation of administration.

Hemato-chemical tests were performed before and after treatment with CTM-HE. Four patients showed abnormal liver function. Eosinophilia and a positive Coombs' test were noticed in two and one patient respectively. Those transient abnormal laboratory results became normal after cessation of the drug. Consequently, we believe CTM-HE to be a useful antibiotic in treating patients with bacterial respiratory infection.