

呼吸器感染症を場とした Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的研究

吉田俊昭・松本慶蔵・大石和徳・森戸俊博

長崎大学熱帯医学研究所内科*

Cefotiam hexetil は消化管で加水分解され cefotiam (CTM) として抗菌力を発揮する新しい経口セフェム剤である。本剤の有用性を検討する目的で、呼吸器感染症を対象として基礎的・臨床的研究を行なった。

呼吸器由来の病原性の明確な臨床分離株の MIC 成績は、*Haemophilus influenzae* 46 株 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 49 株 0.10~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Branhamella catarrhalis* 41 株 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。*Staphylococcus aureus* 50 株中 23 株は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 23 株 (46%) みられた。*Klebsiella pneumoniae* 21 株中 20 株は 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

本剤 200 mg または 400 mg 投与時の血中濃度のピークは投与後 1 時間にあり、3.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤 400 mg を 1 日 3 回内服した際の喀痰濃度のピーク比は 4.2% であった。

25 例の呼吸器感染症に本剤を 1 日 300~1,200 mg 投与し、有効 17 例、やや有効 6 例、無効 2 例で、全体の有効率 68% の臨床効果を得た。起炎菌が確定できたのは 25 症例中 20 例で、*H. influenzae* は 6 株中 2 株 (33%), *S. pneumoniae* 4 株中 1 株 (25%), *B. catarrhalis* 5 株中 4 株 (80%), *S. aureus* 1 株中 1 株 (100%) に除菌効果が認められた。また *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* の 2 菌感染の 2 例はともに除菌できた。3 例において肝機能検査値異常がみられたが、1 例は一過性のもので本剤投与中止後、速やかな改善がみられ、2 例は本剤との関連はないものと考えられた。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床分離感受性, 呼吸器感染症

近年における経口用抗生剤開発の進展は著しく、既存の β -ラクタム剤等の化学的修飾により開発されたプロドラッグもその一つである。現在まで臨床応用されている抗生剤のプロドラッグはすべて経口投与での吸収の改善・血中有効濃度の上昇を目的に開発された抗生剤のエステル化剤である。Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174)¹⁾ は静注用セファロsporin 剤 cefotiam (CTM)²⁾ を 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl 基によりエステル化したプロドラッグである。すなわち、本剤は経口投与により消化管より吸収され、エステル部分が加水分解を受け、血中では CTM として存在する。今回、我々は呼吸器感染症を場とする本剤の有用性を明らかにする目的で、呼吸器病原菌に対する抗菌力、本剤投与時の血中、喀痰中濃度を測定するとともに 25 例の呼吸器感染症における臨床的研究を行ったので報告する。

I. 材料および方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者由来の病原性の明確な起炎菌³⁾ を用いて日本化学療法学会標準法に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を行なった。菌株は 1986 年に分離された *Haemophilus influenzae* 46 株, *Streptococcus pneumoniae* 49 株, *Branhamella catarrhalis* 41 株, *Staphylococcus aureus* 50 株, *Klebsiella pneumoniae* 21 株を使用した。接種菌液は、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* は 5% 馬脱線維血液加 Mueller Hinton Broth [BBL], *H. influenzae* は 5% 家兎消化血液加 Brain Heart Infusion Broth [BBL] (Fildes Broth), その他の菌種は Mueller Hinton Broth を用いて、37°C, 18 時間培養後にそ

*〒 852 長崎市坂本町 12-4

それぞれ同一の液体培地にて 10^6 CFU/ml に希釈して作製した。感受性測定用培地も前述と同様に Mueller Hinton Agar [BBL] を用い, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱線維血液加, *H. influenzae* では 5% 家兎消化血液加にて作製し, タイピング, アパラーツ D 型 (武藤器械) 改良型を用いて, 被験菌を接種し, 37°C , 18 時間培養にて MIC を測定した。

2. 臨床例における体液内濃度測定(血清・喀痰)

CTM の濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌とし DST Agar (Oxoid) を検定培地とする力価検定プレート(日本医科器械製作所)を用いたカップ法により行なった。標準液希釈系列は血清用として Moni-Trol 1 (DADE), 喀痰用としてリン酸緩衝液 (PBS: pH 7.0, 1/15 M) を用いて作製した。尚, 喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液の 1/5 量を加えて homogenize し測定に供した。

3. 呼吸器感染症における臨床的検討

昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 5 月までの間に当科を受診した肺炎 1 例, 慢性気管支炎 20 例, 気管支拡張症 2 例, び慢性細気管支炎 1 例, 急性気管支炎 1 例の計 25 例に本剤を投与した。投与量は食後 1 回 100

mg, 1 日 3 回 (300 mg/日), 1 日 200 mg, 1 日 3 回 (600 mg/日), 1 回 400 mg, 1 日 3 回 (1,200 mg/日) の 3 段階で試みた。投与日数は 7 日ないし 14 日とした。臨床効果判定は CTM-HE 投与前後に可能な限り喀痰定量培養を行い, 起炎菌の決定およびその消長を調べ, 自覚的所見や臨床検査所見に基づき当科の判定基準⁴⁾ に従って著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor), の 4 段階で行なった。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

(1) *H. influenzae* に対する抗菌力 (Fig. 1)

CTM の MIC は $0.20\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピーク値は $0.78\ \mu\text{g/ml}$ であった。他の経口抗菌剤と比較して cefaclor (CCL) より強い抗菌力が認められたものの ampicillin (ABPC), BRL 25000 (amoxicillin, clavulanic acid の合剤), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) より劣る成績であった。なお ABPC 耐性の *H. influenzae* 2 株に対する本剤の MIC は 0.39 および $0.78\ \mu\text{g/ml}$ であった。

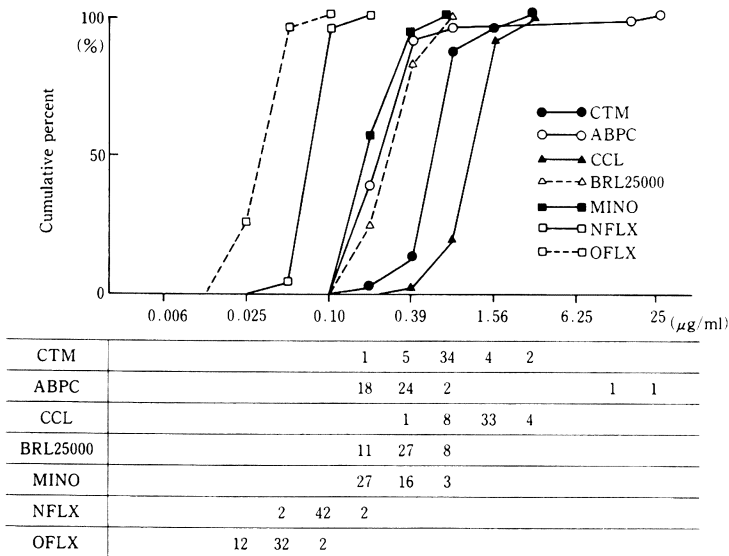


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Haemophilus influenzae* 46 strains

CTM: cefotiam, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, BRL 25000: amoxicillin-clavulanic acid, MINO: minocycline, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

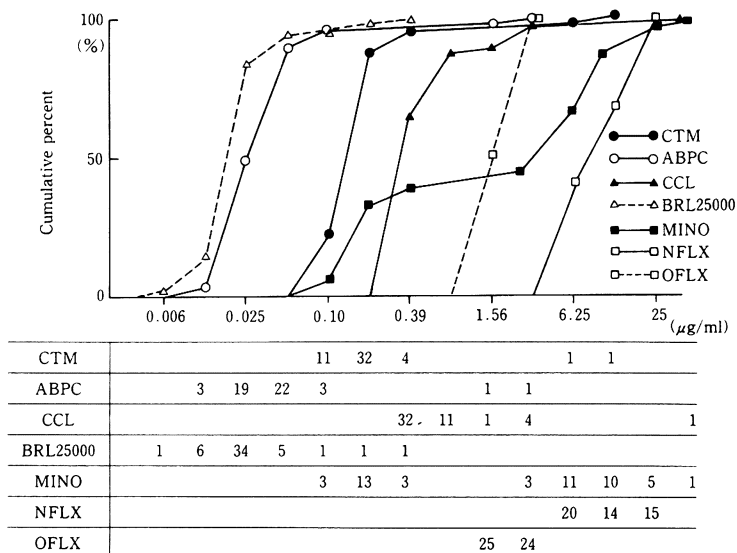


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Streptococcus pneumoniae* 49 strains
 CTM : cefotiam, ABPC : ampicillin, CCL : cefaclor, BRL 25000 : amoxicillin-clavulanic acid,
 MINO : minocycline, NFLX : norfloxacin, OFLX : ofloxacin

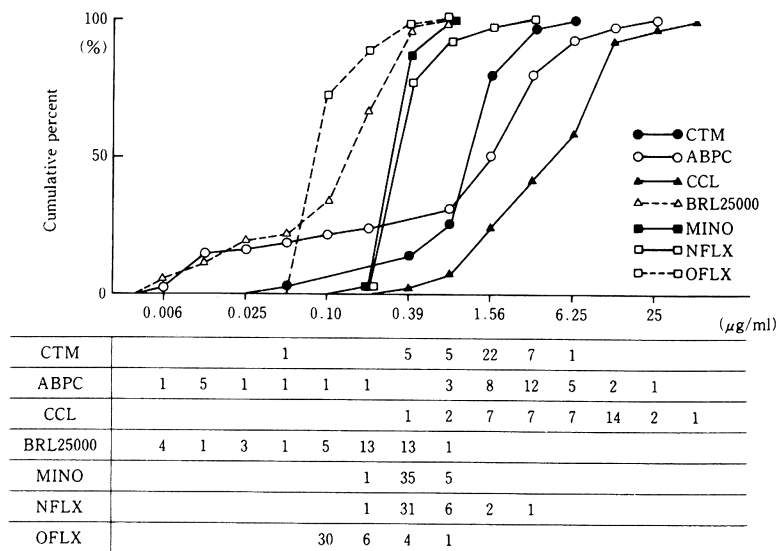


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Branhamella catarrhalis* 41 strains

CTM : cefotiam, ABPC : ampicillin, CCL : cefaclor, BRL 25000 : amoxicillin-clavulanic acid,
 MINO : minocycline, NFLX : norfloxacin, OFLX : ofloxacin

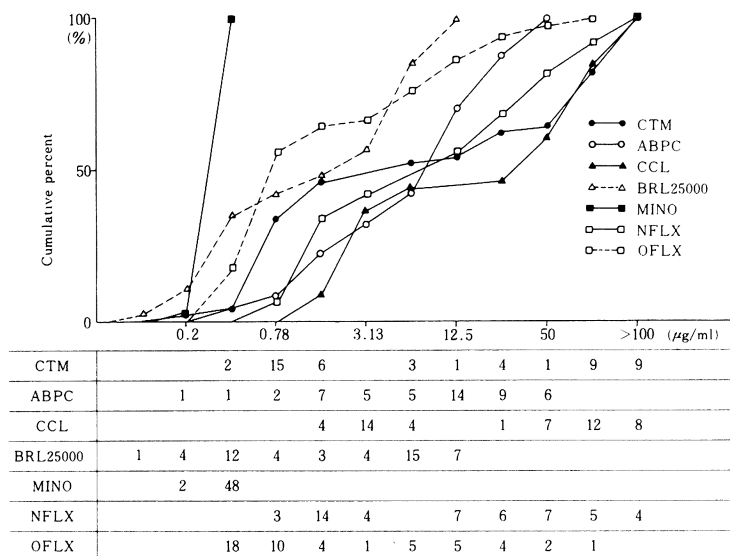


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 50 strains

CTM: cefotiam, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, BRL 25000: amoxicillin-clavulanic acid, MINO: minocycline, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

(2) *S. pneumoniae* に対する抗菌力 (Fig. 2)

本剤の MIC は 0.10~12.5 µg/ml に幅広く 2 峰性に分布しピークは 0.20 µg/ml にあるが、6.25 µg/ml 以上の耐性菌が 2 株認められた。ABPC, BRL 25000 より劣っていたが、CCL, MINO および新キノロン剤よりかなり優れていた。

(3) *B. catarrhalis* に対する抗菌力 (Fig. 3)

本剤の MIC は 0.05~6.25 µg/ml に幅広く分布し、ピークは 1.56 µg/ml にあった。β-ラクタマーゼ産生株に対しては ABPC, CCL よりかなり優れた抗菌力を示したが、BRL 25000 と比較して明らかな耐性化がみられた。

(4) *S. aureus* に対する抗菌力 (Fig. 4)

本剤の MIC は 2 峰性分布を示し、ピークは 0.78 µg/ml にあるが、12.5 µg/ml 以上の耐性菌も 48% にみられた。また他の β-ラクタム剤もほぼ同等の抗菌力を示した。

(5) *K. pneumoniae* に対する抗菌力 (Fig. 5)

K. pneumoniae 21 株中 20 株 (95%) が MIC 0.78 µg/ml 以下に分布し NFLX, OFLX とほぼ同様の抗菌力を示した。すべてが 3.13 µg/ml 以上に分布する ABPC の成績と比較して極めて優れた感受性

であった。

2. 臨床例における体内濃度

Fig. 6 は症例 14 (Table 1) の *S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* 感染急性増悪時の気管支拡張症に本剤 200 mg を初回投与した後の血液、喀痰を経時的に採取し、濃度を測定したものである。1 時間後の血清中濃度ピーク値 3.13 µg/ml に対し、喀痰の濃度はいずれも 0.2 µg/ml 以下であった。起炎菌である *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* の MIC は各々 0.39, 0.78 µg/ml であったが、本剤投与後、起炎菌は消失し臨床効果は有効であった。Fig. 7 は症例 25 (Table 1) の慢性気管支炎の急性増悪時に本剤 400 mg を 1 日 3 回投与した際の経時的な喀痰中濃度を示している。投与 1 時間後の血清中濃度ピーク値は 3.13 µg/ml であり、喀痰中濃度ピーク値は 0.13 µg/ml で、これは血清中ピーク値の 4.2% であった。この症例の起炎菌は不明であったが、本剤は有効な臨床効果を示した。

3. 臨床検討成績

(1) 臨床効果 (Table 1)

各症例の年齢、疾患名、基礎疾患、起炎菌とその経過、投与量、投与期間、臨床効果および副作用に

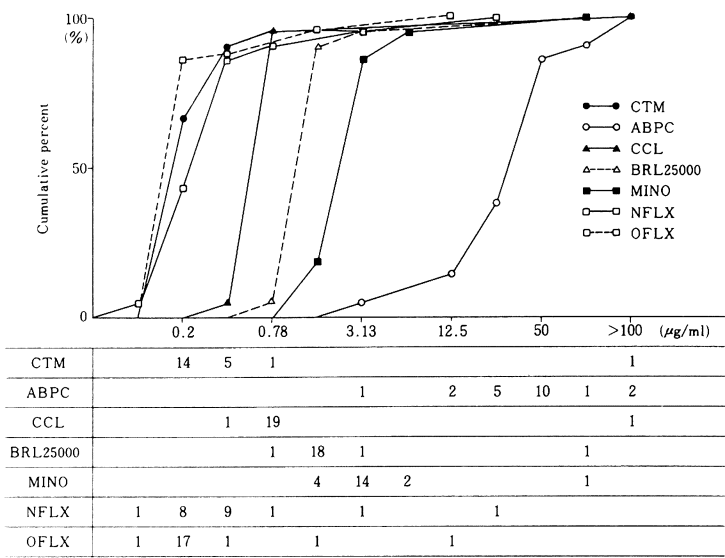


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 21 strains

CTM: cefotiam, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, BRL 25000: amoxicillin-clavulanic acid, MINO: minocycline, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

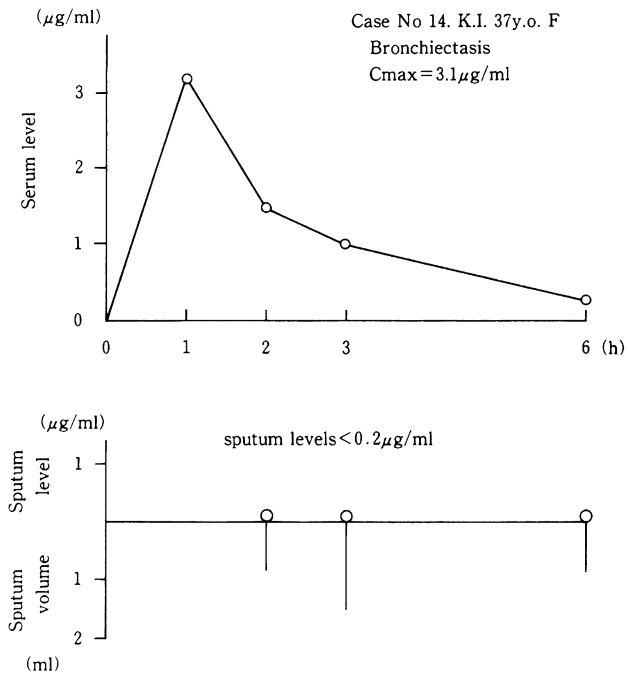


Fig. 6 Serum and sputum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil (200mg, p.o)

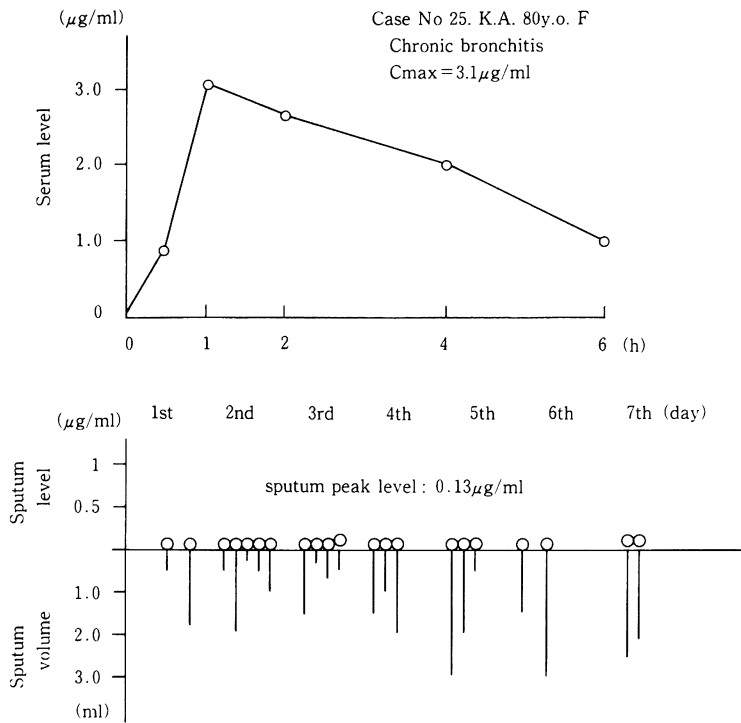


Fig. 7 Serum and sputum levels of cefotiam after administration of cefotiam hexetil (400mg, p.o)

Table 1-1 Clinical response of cefotiam hexetil for the treatment of respiratory infections

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism MIC (μg/ml)	Daily dose & Duration	Clinical effect	Side effect
1	N.Y.	52	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^7 \rightarrow 1 \times 10^7$	300mg × 8days	Good	(-)
2	Y.M.	71	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC: 3.13	300 × 7	Good	(-)
3	M.O.	67	M	Bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC: 1.56	300 × 7	Good	(-)
4	T.Y.	37	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow 1 \times 10^7$ MIC: 1.56	600 × 7	Fair	(-)
5	Y.K.	92	M	Pneumonia	Chronic bronchitis D.M.	<i>K. pneumoniae</i> $2 \times 10^6 \rightarrow 2 \times 10^4$	600 × 7	Good	(-)
6	H.M.	79	M	Chronic bronchitis	C.P.E.	Unknown	300 × 7	Good	(-)
7	M.H.	45	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $7 \times 10^5 \rightarrow (-)$	600 × 5	Good	(-)
8	K.I.	24	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$	600 × 7	Good	(-)
9	H.Y.	73	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$	600 × 7	Good	(-)

D.M.: Diabetes mellitus

C.P.E.: Chronic pulmonary emphysema

Table 1-2 Clinical response of cefotiam hexetil for the treatment of respiratory infections

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose & Duration	Clinical effect	Side effect
10	K.H.	65	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$	600×7	Good	(-)
11	H.M.	79	M	Chronic bronchitis	C.P.E.	Unknown	600×7	Good	(-)
12	Y.T.	70	M	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>S. pneumoniae</i> $7 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC: 0.2 <i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^8 \rightarrow (-)$	600×7	Good	(-)
13	K.N.	72	M	Chronic bronchitis	Liver cirrhosis	<i>B. catarrhalis</i> $8 \times 10^6 \rightarrow (-)$	600×7	Good	(-)
14	K.I.	37	F	Brochiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC: 0.39 <i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC: 0.78	600×10	Good	(-)
15	T.K.	40	M	Acute bronchitis	(-)	Unknown	$1,200 \times 7$	Good	(-)
16	T.Y.	37	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^9 \rightarrow 3 \times 10^7$ MIC: 1.56 \rightarrow <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7	600×7	Fair	(-)
17	K.O.	67	M	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>H. influenzae</i> $16 \times 10^8 \rightarrow 1 \times 10^7$ <i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^7 \rightarrow 1 \times 10^7$	600×7	Fair	(-)
18	F.H.	56	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8 \rightarrow 4 \times 10^8$ MIC: 3.13 \rightarrow <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7	600×7	Fair	(-)
19	Y.S.	71	M	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^7 \rightarrow 25 \times 10^8$	600×7	Fair	(-)
20	T.S.	44	M	D.P.B.	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $5 \times 10^7 \rightarrow 1 \times 10^6$ MIC: 12.5	600×7	Fair	(-)
21	K.I.	24	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^7 \rightarrow 3 \times 10^7$ MIC: 0.39	600×7	Poor	(-)
22	K.Y.	21	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $5 \times 10^7 \rightarrow 1 \times 10^7$ MIC: 0.78	600×7	Poor	(-)
23	T.I.	64	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$	$1,200 \times 14$	Good	(-)
24	A.O.	69	M	Chronic bronchitis	(-)	Unknown \rightarrow <i>B. catarrhalis</i> 6×10^7	$1,200 \times 7$	Good	(-)
25	K.A.	80	F	Chronic bronchitis	Old TB	Unknown	$1,200 \times 7$	Good	(-)

D.P.B.: Diffuse panbronchiolitis

C.P.E.: Chronic pulmonary emphysema

TB: Tuberculosis

ついてまとめた成績を示した。全体の成績は有効17例、やや有効6例、無効2例で有効以上の有効率は68%であった。ただし著効例はなかった。

(2)疾患別臨床効果 (Table 2)

臨床効果は慢性気管支炎では20例中有効13例、やや有効5例、無効2例で、気管支拡張症では2例全例が有効であった。肺炎、急性気管支炎はともに有効であり、び慢性細気管支炎はやや有効であった。

(3)起炎菌別細菌学的効果 (Table 3)

起炎菌を確定出来なかった5例を除く20症例における各起炎菌別の細菌学的効果と、本剤投与後の交代菌を Table 3 に示す。単独菌感染では *B. catarrhalis* は5株中4株(80%), *S. aureus* は1株中1株が除菌されているが、*H. influenzae* は6株中4株、*S. pneumoniae* は4株中3株が除菌できなかった。*H. influenzae* 6株中 MIC 測定ができた4株

についてみると MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の1株は除菌されたのに対し、MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の2株と 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の1株は除菌することができず MIC と細菌学的効果との間に解離がみられた。また除菌できなかった *H. influenzae* 4株中2株は *B. catarrhalis* に菌交代した。*S. pneumoniae* に関しては *H. influenzae* と同様に除菌できなかった菌株の MIC と細菌学的効果に解離がみられた。複数菌感染例では *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* の2菌感染の2例はいずれも除菌されたが、*H. influenzae* と *B. catarrhalis* の感染例は除菌できなかった。全体の除菌率は50%であった。

(4)投与量別臨床効果

1日投与量 300 mg は4例全例有効、1日 600 mg 投与例は17症例で有効9例、やや有効6例、無効2例であった。1日 1200 mg 投与は4例全例有効であ

Table 2 Clinical results of cefotiam hexetil for the treatment of 25 patients with bacterial respiratory infection

Diagnosis	Clinical evaluation			Clinical effectiveness
	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	1			1/ 1
Chronic bronchitis	13	5	2	13/20
Bronchiectasis	2			2/ 2
D.P.B.		1		0/ 1
Acute bronchitis	1			1/ 1
Total	17	6	2	17/25 (68%)

D.P.B.: Diffuse panbronchiolitis

Table 3 Bacteriological results of the treatment with cefotiam hexetil

	No. of strains	No. of strains			% of bacteriological effect	Super-infected
		Eradicated	Decreased	Persisted		
<i>H. influenzae</i>	6	2	3	1	33	2
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	2	1	25	
<i>B. catarrhalis</i>	5	4	1		80	
<i>S. aureus</i>	1	1			100	
<i>K. pneumoniae</i>	1		1		0	
<i>H. inf. + B. cata.</i>	1			1	0	
<i>S. pn. + B. cata.</i>	2	2			100	
Total	20	10	7	3	50	2

Table 4 Laboratory findings before and after the treatment with cefotiam hexetil

No.	Name	RBC($\times 10^4$)		WBC		CRP		ESR(mm/h)		GOT(IU/ml)		GPT(IU/ml)		ALP(IU/ml)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	N.Y.	452	469	5,500	5,700	5+	—	62	21	22	31	16	19	6.2*	6.7	11.2	10.6	1.2	1.1
2	Y.M.	452	433	4,200	4,100	—	—	7	11	24	21	20	20	7.8*	5.2	16	16.4	0.9	0.9
3	M.O.	390	369	5,600	4,500	—	—	15	13	16	17	9	9	164	162	16	17	0.9	0.9
4	T.Y.	489	478	13,600	8,800	2+	2+	30	29	9	9	4	5	146	149	16	14	1.0	0.9
5	Y.K.	468	478	17,600	6,600	6+	2+	33	5	24	24	18	19	6.1*	N.T.	17.8	14.1	1.4	1.2
6	H.M.	422	411	12,600	4,900	5+	—	49	42	12	11	5	7	119	126	20	17	1.0	1.0
7	M.H.	489	497	8,100	5,500	1+	—	30	16	57	58	45	46	N.T.	12.7*	14.4	16.6	1.2	1.2
8	K.I.	429	419	8,200	5,000	—	—	17	21	9	13	6	8	95	100	15	15	0.9	0.8
9	H.Y.	501	501	6,300	7,000	—	—	7	3	28	45	18	21	N.T.	7.5*	21.2	13.6	1.3	1.1
10	K.H.	447	462	4,600	4,200	1+	1+	57	56	19	18	21	16	124	130	18	20	0.8	0.7
11	H.M.	454	440	15,400	4,600	1+	—	12	24	14	12	10	9	111	109	15	17	0.9	0.9
12	Y.T.	409	470	6,800	6,000	1+	—	7	4	25	29	15	22	N.T.	5.9*	13.1	15.6	1.3	1.3
13	K.N.	465	467	5,000	5,200	—	—	8	3	54.7	57.4	37.5	41.6	6.5*	6.1	15	17.5	1.1	1.2
14	K.I.	448	399	10,500	3,600	3+	—	40	21	16	18	8	11	139	117	7	7	0.7	0.7
15	T.K.	538	561	10,200	5,500	3+	—	4	3	25	27	23	26	6.9*	6.0	15.6	13.1	1.5	1.4
16	T.Y.	506	521	10,000	4,200	3+	1+	30	15	7	8	5	6	164	173	17	12	0.9	0.9
17	K.O.	424	423	8,400	6,900	5+	1+	46	52	23	34	19	23	5.9*	5.3	11.4	13.9	1.1	1.4
18	F.H.	503	460	6,800	3,700	2+	N.T.	51	23	25	36	26	24	N.T.	N.T.	12.3	11.9	1.0	1.0
19	Y.S.	478	460	7,000	5,100	+	—	5	6	34	22	18	17	6.8*	7.5	15.3	13.6	1.3	1.1
20	T.S.	490	480	6,800	6,000	1+	±	17	9	17	20	13	14	196	209	9	10	0.8	0.7
21	K.I.	438	440	7,900	6,500	—	—	29	28	12	21	4	5	101	100	15	16	0.9	0.8
22	K.Y.	423	419	6,000	5,600	1+	—	52	40	10	13	4	4	88	91	9	10	0.8	0.8
23	T.I.	497	520	10,400	10,500	2+	1+	42	2	26	27	16	21	156	143	12	12	0.8	0.7
24	A.O.	466	453	6,100	4,500	±	—	24	14	24	24	19	19	7.6*	7.6	20.6	18.0	1.2	1.2
25	K.A.	359	415	7,000	7,300	1+	—	80	N.T.	16	21	9	9	6.4*	7.3	12.7	14.2	0.41	0.76

B: Before treatment, A: After treatment, * K-AU
N.T.: Not tested

った。この結果は投与量の増加が必ずしも臨床効果と相関していないことを示している。

(5)副作用

本剤投与による自覚的・他覚的異常所見は全く認められなかった。また本剤を投与した25症例における投与前後の臨床検査成績をTable 4に示した。症例9では本剤投与後にGOTの上昇がみられたが、投与中止後速やかに改善し一過性の異常所見であった。症例7および症例13では本剤投与前からGOT, GPTの異常を示しており、本剤投与によるこれらの値の増悪はみられず本剤との関連性はないものと判断された。全例で重篤な副作用はなく安全性が確認された。

(6)主要症例の検討

1) 症例4 (Fig. 8)

37歳、男性で、診断は慢性気管支炎。約10年前より咳嗽、喀痰が出現するようになり、急性増悪が時々みられていた。昭和61年7月中旬より喀痰量が増加し、喀痰定量培養にて *H. influenzae* 10^8 /ml が検出された。本剤200 mgを1日3回7日間投与し、起炎菌の減少および白血球数の改善はみられたものの、臨床症状ならびにCRP等の炎症反応の改善が認められなかったためやや有効と判定された。起炎菌に対するCTMのMICは1.56 μ g/mlであった。

2) 症例5 (Fig. 9)

92歳、男性で、診断は肺炎。基礎疾患に慢性気管支炎と糖尿病を有する。*K. pneumoniae* 性肺炎に対し本剤

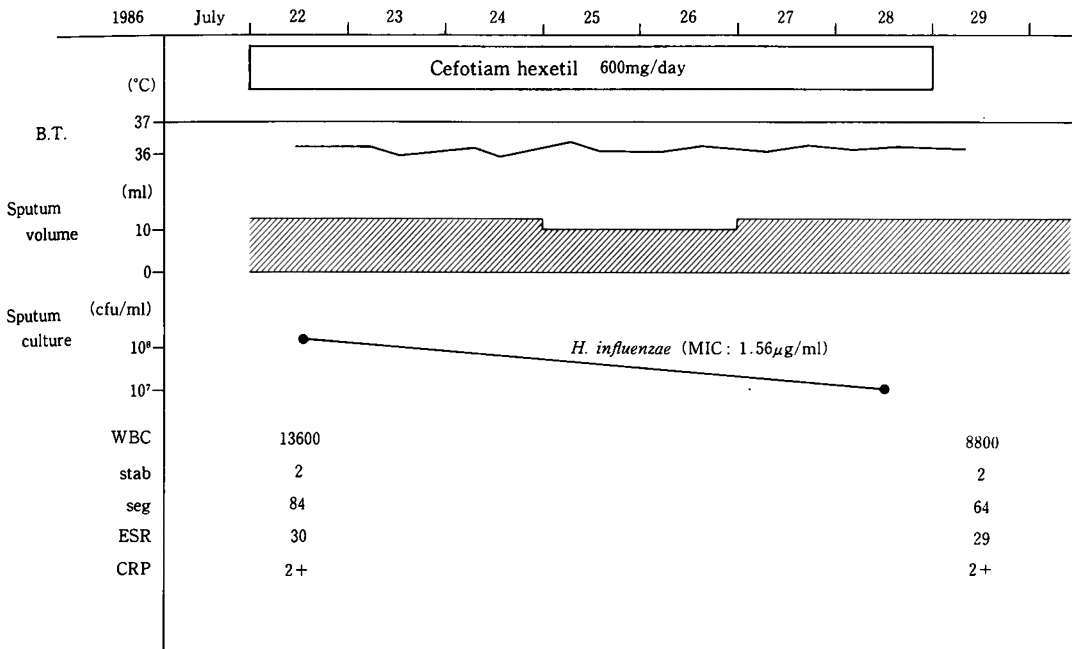


Fig. 8 Case No.4, T.Y. 37 y.o. M. Chronic bronchitis

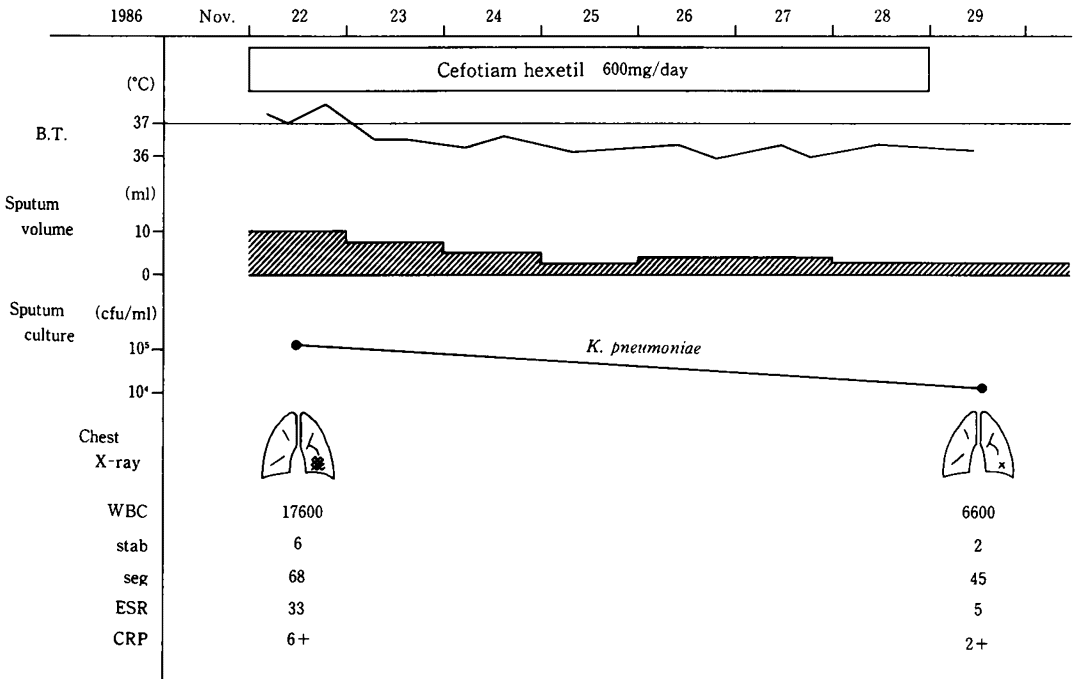


Fig. 9 Case No.5, Y.K. 92y.o. M. Pneumonia (Chr. bronchitis, D. M.)

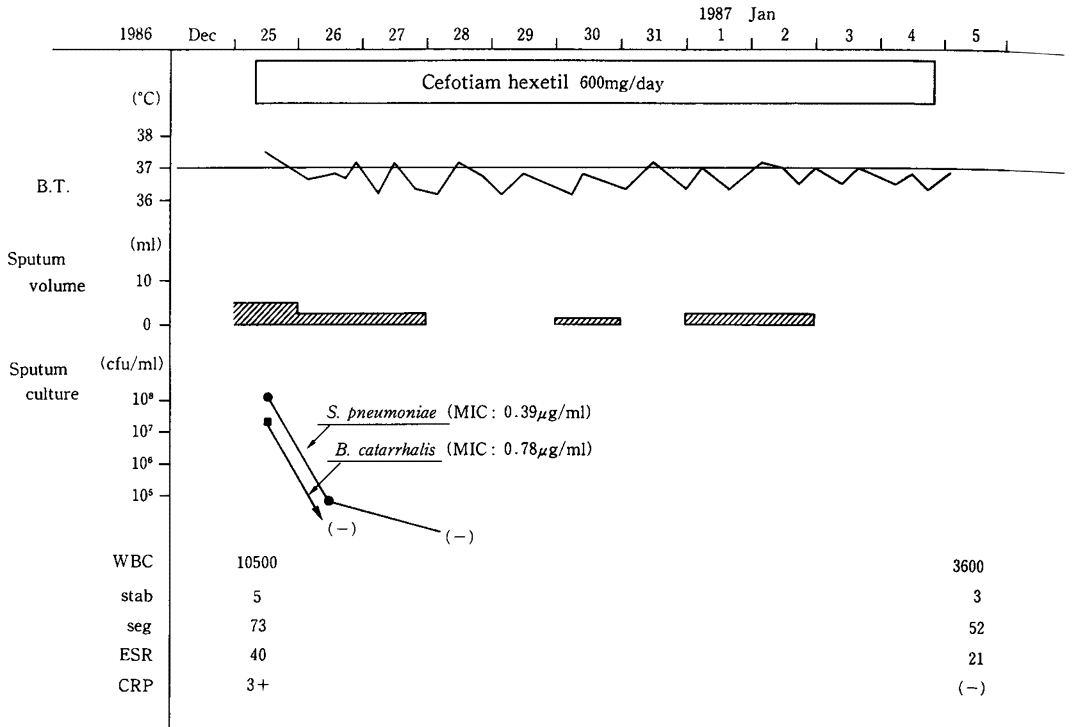


Fig. 10 Case No.14, K.I. 37y.o. F. Bronchiectasis

200 mg を 1 日 3 回 7 日間投与し、起炎菌の減少はみられたものの除菌はできなかったが、発熱、喀痰量、白血球数、CRP および胸写上浸潤影の改善が認められ有効と判定された。

3) 症例 14 (Fig. 10)

37 歳、女性で、診断は気管支拡張症。昭和 48 年頃より血痰が出現し、気管支拡張症の診断のもとに昭和 50 年右下葉切除術をうけた。しかし、左肺にも気管支拡張がみられ、以後も年数回の急性増悪を繰り返していた。今回は *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* の 2 菌による急性増悪に対し本剤 200 mg を 1 日 3 回 10 日間投与した。CTM の起炎菌に対する MIC は *S. pneumoniae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*B. catarrhalis* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤投与と初日の喀痰中濃度は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、起炎菌は速やかに消失した。さらに、発熱、喀痰量、白血球数、赤沈および CRP の改善も認められたため有効と判定された。

III. 考 察

CTM は優れた抗菌力と広い抗菌スペクトルを有する静注用セファロスポリン剤として呼吸器感染症に対してすでに臨床応用されている。また、近年新

しく開発されている経口用抗生剤の多くは、消化管からの吸収の改善および血中濃度の上昇を目的としたプロドラッグである。そこで、我々は CTM のエステル化剤で、消化管粘膜および血中のエステラーゼにて速やかに加水分解されて抗菌力を発揮する CTM-HE の呼吸器感染症に対する有効性について検討を行った。

抗菌力では呼吸器感染症の起炎菌の第 1 位である *H. influenzae*⁹⁾ に対する本剤の MIC は 46 株中 40 株 (87%) が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、他の経口 β -ラクタム剤に匹敵する成績であった。また、近年増加傾向にある ABPC 耐性の *H. influenzae*⁹⁾ に対しても MIC 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好であった。*S. pneumoniae* については 49 株中 43 株 (88%) が MIC 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が認められたことは临床上問題となろう。最近分離頻度が急速に増加し呼吸器感染症の起炎菌として注目を集めている *B. catarrhalis* では 41 株中 33 株 (88%) が、MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、ABPC および CCL と比較して良い成績であった。しかし、*H. influenzae* 感染症 2 例において菌交

代として本菌が検出されたことは、 β -ラクタマーゼ産生 *B. catarrhalis*⁷⁾ の増加とともに本剤の臨床応用上注意を要するものと考えられる。さらに、病原性の明確な *S. aureus* の β -ラクタム剤に対する感受性については先に報告⁸⁾ したが、今回の検討においても本剤の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 48% を占め、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌も 36% みられた。従って、本剤にかぎらず現在頻用されている経口 β -ラクタム剤の *S. aureus* 感染症に対する適用には十分な注意が必要であろう。*K. pneumoniae* に関しては 21 株中 20 株 (95%) が MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、新キノロン剤と同様の良い成績を示し、呼吸器感染症に対する効果が期待できる。

体内動態では慢性気管支炎例(症例 25)に本剤 400 mg 1 日 3 回投与した際の血清中濃度ピーク値は 3.1 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰移行率は 4.2% と比較的良好であった。血清中濃度は bacampicillin, amoxicillin⁹⁾ と比較して本剤の方が低値で消化管からの吸収は劣るものの、血中から喀痰への移行率は優れており、呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。

臨症例の検討において、症例 14 にみられるように喀痰より分離された起炎菌に対する本剤の MIC が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と、予想される喀痰中濃度よりも高値の症例においても起炎菌の消失が認められている。これは病巣局所における薬剤濃度が喀痰中濃度を上回っているため¹⁰⁾、と推察される。また、1 日投与量 300 mg, 600 mg, 1200 mg の 3 段階による比較検討で、症例数は少ないものの投与量の増加が必ずしも臨床効果に反映するとは言えず、必要に応じた 1 日投与量の増加が考慮されねばならない。

なお、本剤を投与した 25 例においては 1 例に一過性の肝機能異常がみられたが、その他重篤な副作用は認められず、とくに症例 5 の如く 92 歳という高齢

者においても安全性が確認された点は評価できる。以上より CTM-HE は呼吸器感染症に対し有用であり、かつ安全性の高い薬剤と言える。

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 prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics* 10: 81~90, 1987
- 2) 小此木研二, 木田 誠, 米田政彦, 三橋 進: Cefotiam (SCE-963) の β -lactamase に対する態度及び細菌細胞外膜透過性。 *Chemotherapy* 27 (S-3): 94~105, 1979
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法 $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。 *メディアサークル* 29: 181~199, 1984
- 4) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。 *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症——起炎菌の正しい決定と感染症の変貌。 *感染・炎症・免疫* 10: 359~371, 1980
- 6) 松本慶蔵, 他 (全国 12 施設): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況。 *Chemotherapy* 33: 673~681, 1985
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 河野俊之: 喀痰から分離された *Branhamella catarrhalis* と非病原性 *Neisseria* の薬剤感受性。 *Chemotherapy* 30: 1425~1432, 1982
- 8) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。 *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫: 抗菌剤のプロドラッグ。 *Prog. Med.* 5: 2173~2176, 1985
- 10) MATSUMOTO K, UZUKA Y: Concentrations of Antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4: 73~78, 1976

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TOSHIAKI YOSHIDA, KEIZO MATSUMOTO, KAZUNORI OISHI, and TOSHIHIRO MORITO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

We performed laboratory and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), the pro-drug of cefotiam (CTM), in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of CTM against 46 strains of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* were 0.20-3.13 $\mu\text{g/ml}$, against 49 strains of *Streptococcus pneumoniae* 0.10-12.5 $\mu\text{g/ml}$, 41 strains of *Branhamella catarrhalis* 0.05-6.25 $\mu\text{g/ml}$, 23 of 50 strains of *Staphylococcus aureus* 0.39-1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 20 of 21 strains of *Klebsiella pneumoniae* 0.2-0.78 $\mu\text{g/ml}$.

Peak serum concentration of CTM after oral administration of CTM-HE at doses of 200 mg or 400 mg was 3.1 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour. Peak sputum concentration was 0.13 $\mu\text{g/ml}$ with a dose of 400 mg \times 3 times/day. The ratio of peak sputum level to peak serum level was 4.2%.

Twenty-five patients with respiratory tract infection (chronic bronchitis 20, bronchiectasis 2, chronic bronchiolitis 1, pneumonia 1, and acute bronchitis 1) were treated with CTM-HE in doses ranging from 300 mg to 1200 mg daily. Clinical efficacy was observed in 17 of 25 patients (68%). Eight of 16 causative organisms (*H. influenzae* 2/6, *S. pneumoniae* 1/4, *B. catarrhalis* 4/5 *S. aureus* 1/1) were eradicated. In one case, transient elevation of transaminase was found. CTM-HE was evaluated as an effective and safe cephem antibiotic against respiratory tract infections.