

呼吸器感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・伊藤清隆
田中不二穂・杉本峯晴・荒木淑郎
熊本大学第一内科*

経口用セフトアム, cefotiam hexetil を呼吸器感染症患者 5 名のうち気管支拡張症 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性気管支炎 2 例に投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

臨床効果は, 有効 3 例, 無効 2 例の成績であった。細菌学的効果は, 起炎菌と推定された 4 株, *Haemophilus influenzae* 2 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, のうち *P. aeruginosa* を除いたほかは消失した。

臨床的副作用及び臨床検査値異常は, 全例認められなかった。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 注射用セファロスポリン, セフトアムのエステル化により消化管吸収性が改善され, 経口投与が可能となった¹⁾。本剤の抗菌スペクトル及び抗菌力は, これまでの注射用セフトアム²⁾が示すようにグラム陽性菌から陰性菌にわたる広い抗菌スペクトルを有し, その抗菌力はきわめて強く, これまでの経口用セフェムの及ばない菌種にも期待される。そこで, 今回我々は呼吸器感染症患者に CTM-HE を投与し, 本剤の臨床効果, 副作用, 細菌学的効果及び有用性を検討したので報告する。

I. 対象及び方法

対象症例は昭和 61 年 9 月から昭和 62 年 1 月に熊本大学第一内科を受診した外来患者 5 名で, 全例女性, 年齢は 39 歳から 72 歳 (平均年齢 57.8 歳) であった。疾患内訳は気管支拡張症 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性気管支炎 2 例であった。これらの重症度は軽症 3 例, 中等度 2 例で, 基礎疾患として 1 例は甲状腺癌の術後 (症例 2) であった。

投与量は, 1 日 600 mg を 3 回に分けて投与し, 投与期間は, 7 日間であった。

臨床効果の判定は, 自覚症状, 他覚所見が投与後 3 日以内に著明な改善が認められるか, 他剤無効例においては 7 日以内に著明な改善が認められた症例を著効とし, 7 日以内に改善したものを有効, 7 日を

過ぎて 14 日までに軽度の改善を見たものをやや有効, 不変及び悪化したものは無効とした。

細菌学的効果は, 投与前, 7 日後, 投与終了後に喀痰培養を行い, 投与前に検出された起炎菌の消長及び菌交代を見た。

副作用の有無は, 自覚症状及び他覚所見より判定し, 更に本剤投与前後に可能なかぎり血液像, 肝機能, 腎機能などの検査を行った。

II. 成績

呼吸器感染症 5 例における臨床効果及び細菌学的効果を Table 1 に示した。臨床効果は, 有効 3 例, 無効 2 例の成績であった。疾患別臨床効果は, 気管支拡張症 2 例中, 有効 1 例, 無効 1 例, 慢性気管支炎 1 例は無効, 急性気管支炎 2 例は有効であった。

細菌学的効果は, 起炎菌と推定される細菌が分離された症例は 3 例, 4 株で, *H. influenzae* 2 株, *S. pneumoniae* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株であり, *P. aeruginosa* を除いた他は消失した。

起炎菌別臨床効果は, *H. influenzae* を起炎菌とする気管支拡張症症例および, *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の混合感染の急性気管支炎は有効であった。*P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症症例は無効であった。

副作用及び臨床検査値異常は全例認められなかつ

Table 1 Clinical summary of cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment	Bacteria		Clinical efficacy	Side effect	
				Dose (mg × /day) Duration (days)	Species	Count			
						Before			After
1	T.Y.	72 F	Bronchiectasis	$\frac{100 \times 3}{7}$	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	10 ⁷	Poor	—
2	A.S.	68 F	Chronic bronchitis	$\frac{200 \times 3}{7}$	Normal flora	—	—	Poor	—
3	Y.U.	54 F	Acute bronchitis	$\frac{200 \times 3}{7}$	Normal flora	—	—	Good	—
4	S.K.	38 F	Acute bronchitis	$\frac{200 \times 3}{7}$	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	10 ⁸ 10 ⁸	— —	Good	—
5	S.H.	57 F	Bronchiectasis	$\frac{200 \times 3}{7}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁹	—	Good	—

た (Table 2)。

症例 1：数年来気管支拡張症に感染を繰り返し、慢性呼吸不全状態の患者である。今回発熱、膿性痰の増加、体動時の呼吸困難の増強にて本剤の投与を開始した (発病 1 日後)。投与 2 日目から解熱傾向を見たが、その他の自覚症状の改善は見られず、投与 7 日後も炎症所見が改善せず、起炎菌が本剤に抗菌力の無い *P. aeruginosa* であったため中止し、無効と判定した。

症例 2：2 年前に甲状腺の手術歴のある慢性気管支炎患者である。今回微熱、膿性痰の咯出にて本剤の投与を開始した (発病 2 日後)。7 日間の投与にても臨床症状、炎症所見の改善が見られなかった。喀痰からは有意な起炎菌は分離しなかった。その後、ピリドンカルボン酸系抗菌剤にも無効であったが、マクロライド系抗菌剤 (TE-031) が著効をしめた。

症例 3：基礎疾患はなく、急性気管支炎が遷延化した症例である。1 か月前より風邪症状に引き続き、咳、膿性痰が増強し、近医で治療するも軽快せず、本剤の投与を開始した (発病 30 日後)。投与開始 4 日目より膿性痰の改善を見、7 日後には臨床症状は完全に消失し、有効と判定した。尚、喀痰から有意な起炎菌は分離しなかった。

症例 4：基礎疾患はなく、急性気管支炎が遷延化した症例である。20 日前より咳、痰が出現し、その後咳、膿性痰の増悪があるため本剤を投与した (発病 18 日後)。投与 4 日目より臨床症状の改善を見、7 日後にはほぼ改善した。白血球数 10,900 → 7,400, CRP 1.33 → 0.5 以下に改善した。投与前の喀痰から *S. pneumoniae* 10⁸/ml と *H. influenzae* 10⁸/ml が分離されたが、7 日後にはい

ずれの菌も消失し、有効と判定した。

症例 5：気管支拡張症に感染を繰り返す症例である。膿性痰の増加を来したため本剤の投与を行った (発病 10 日後)。投与 4 日目から自覚症状の改善が認められ、7 日後には投与前の喀痰から検出された *H. influenzae* 10⁹/ml も消失し、有効と判定した。

III. 考 案

従来の経口用セフェム系抗菌剤は、呼吸器感染症に対して抗菌スペクトル、抗菌力及び肺への移行性が充分ではなく、慢性気道感染症を含めた呼吸器感染症に対するより有効な治療剤の開発が進められている^{3,4,5)}。

CTM-HE は、セフォチアムをエステル化し、消化管吸収を改善して経口投与を可能にしたものであり¹⁾、吸収後はセフォチアムとして抗菌力を発揮する。このセフォチアムは、注射剤としてはすでに抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さ²⁾には優れた評価を受けており、経口剤としての抗菌力にも期待される。今回、呼吸器感染症 5 例に投与し、臨床効果を検討した結果、有効 3 例、無効 2 例の成績であった。慢性気道感染症 3 例は、有効症例が 1 例のみであったが、無効の 1 例は *P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症症例であり、本剤の抗菌力スペクトルより当然の結果と考えられた。第 35 回日本化学療法学会総会における他施設との総成績によれば⁶⁾、全呼吸器感染症における有効率が約 76%、そのうち慢性気道感染症の有効率が約 70% であり、現在

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with cefotiam hexetil

Case No.	B or A	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)					Plt (10 ⁴ /mm ³)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-ph (IU) ((42-115))	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urinalysis	
						Ba.	Eo.	Neu.	Ly.	Mo.								pro.	sug.
1	B	444	12.8	38.7	9,800	1	2	68	22	7	27.6	14	2	88	0.5	12	0.9	—	—
	A	454	13.3	39.5	11,700	1	1	64	21	13	27.1	14	6	96	0.5	13	0.9	—	—
2	B	395	13.5	37.5	6,700	0	0	58	36	6	26.8	15	7	106	0.4	16	1.0	—	—
	A	410	13.7	39.2	6,600	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	26.3	20	8	115	0.3	14	0.9	—	—
3	B	416	12.9	37.3	5,800	1	2	49	43	4	36.5	18	23	38	0.3	13	0.6	—	—
	A	390	12.1	34.8	5,600	0	0	49	47	4	33.6	28	38	36	N.T.	13	0.4	—	—
4	B	467	13.9	41.2	10,900	0	1	70	26	3	26.5	19	18	111	0.4	16	0.7	—	—
	A	476	14.5	42.4	7,400	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	24.4	28	22	99	0.4	14	0.8	N.T.	N.T.
5	B	416	13.6	39.4	3,700	0	4	37	45	14	24.7	23	16	99	0.4	17	0.9	—	—
	A	405	13.0	38.1	3,600	0	1	36	45	17	20.6	23	22	86	0.5	17	0.8	—	—

B : Before the treatment

A : After the treatment

N.T. : Not tested

開発中の他の新しい経口セフェムと比較してほぼ同等と考えられる。細菌学的効果は、今回分離し得た *H. influenzae* 2株は消失したが、他施設との総合成績によれば⁶⁾ 呼吸器感染症の起炎菌として最も多い *H. influenzae* に対する消失率 (62.5%) がピリドンカルボン酸系抗菌剤⁷⁾ 及び現在開発中の新しい経口セフェムと比較するとやや劣る傾向が見られ^{3,4)}、今後投与量との関係からさらに検討する必要があると考えられる。安全性に関しては、今回検討した5例とも臨床的副作用及び臨床検査値に異常を認めず、問題点を認めなかった。

本剤の呼吸器感染症における有用性を評価するには検討症例数が少ないが、以上の成績から呼吸器感染症の治療剤として今後さらに検討に値する薬剤であると考えられる。

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. Antibiot.* 40: 81~90, 1987
- 2) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正照, 小野英男, 野路弓子, 竹内真理子, 西 武, 新広域 cephalospolin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について. *Chemotherapy* 27 S-2: 73~93, 1979
- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム FK027. 横浜, 1984
- 4) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム T-2588. 東京, 1985
- 5) 菅 守隆, 安藤正幸, 島津和泰, 荒木淑郎: 呼吸器感染症に対する T-2588 の臨床的検討. *Chemotherapy* 34 S-2: 546~551, 1986
- 6) 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
- 7) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム DL-8280. 名古屋, 1982

CEFOTIAM HEXETIL IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, KIYOTAKA ITO,
FUJIHO TANAKA, MINEHARU SUGIMOTO and SUKURO ARAKI

First Department of Internal Medicine,

Medical School, Kumamoto University, 2-2-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE), an oral cefotiam, was administered to 5 patients with respiratory tract infection, of which 2 cases were bronchiectasis, 1 chronic bronchitis, and 2 acute bronchitis, to evaluate the drug's clinical efficacy. The clinical response was good in 3 cases and poor in 2. Bacteriologically, 4 strains of the causative organisms in 3 cases, of which 2 were *Haemophilus influenzae*, 1 *Streptococcus pneumoniae* and 1 *Pseudomonas aeruginosa*, were eradicated except for *P. aeruginosa*. No side effects or abnormal laboratory findings were observed in any of these cases.