

Cefotiam と Cefaclor における MIC の比較検討と Cefotiam hexetil の臨床効果の検討

伊良部勇栄・嘉数朝一・玉城和則

普久原浩・宮城睦子・中村浩明

兼島 洋・下地克佳・橘川桂三

森 賢治・重野芳輝・金城勇徳・斎藤 厚

琉球大学医学部第1内科学教室*

仲宗根勇・平良真幸・草野展周・外間政哲

同 中央検査部

新セフェム系経口抗生物質である cefotiam hexetil (CTM-HE) について, cefaclor (CCL) と MIC を比較し, さらに CTM-HE を呼吸器感染症例に投与し, その臨床効果を検討した。

使用した菌株は, 標準株 12 株, 臨床分離株は 6 菌種 122 株であった。臨床分離株は, *Streptococcus pneumoniae* 18 株, *Staphylococcus aureus* 25 株, *Klebsiella pneumoniae* 17 株, *Pseudomonas aeruginosa* 26 株, *Haemophilus influenzae* 27 株, *Branhamella catarrhalis* 9 株であった。

CTM-HE の活性型である cefotiam (CTM) と CCL の MIC を比較検討したところ, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* では, CTM は CCL より優れていた。また *S. pneumoniae* においては, 同等の抗菌力を示したが, *P. aeruginosa* においては両薬剤とも MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

さらに, 呼吸器感染症 10 例において, CTM-HE を使用したが, 著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 4 例, 判定不能 1 例であった。

副作用は, 嘔吐 1 例, GPT 上昇 2 例, Eosino 上昇 1 例であった。嘔吐 1 例を除いて服薬治療に支障はなく, これらの異常値も軽度であった。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 注射用セファロsporin 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, 消化管吸収性を高め経口剤とした新しい薬剤である。その構造式を Fig. 1 に示した。

本剤は, 消化管より吸収され, エステラーゼにより加水分解され, 活性体の CTM となり, 血中へ移行する。CTM は, グラム陽性菌, ならびにグラム陰性菌に対して

強い抗菌力と, 幅広い抗菌スペクトルを有する。

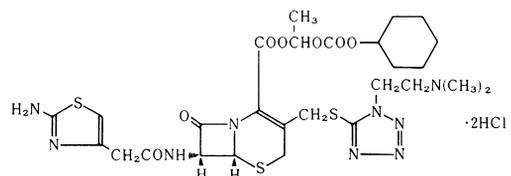


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

Table 1 Antibacterial activities of cefotiam against standard strains of the bacteria

Organism	MIC($\mu\text{g/ml}$)	
	Cefotiam	Cefaclor
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	0.025	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.05	0.78
<i>E. faecalis</i> ATCC 14433	0.025	0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	1.56
<i>C. freundii</i> ATCC 8090	0.78	12.5
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	0.025	0.2
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047	12.5	>100
<i>S. marcescens</i> ATCC 14756	6.25	>100
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	0.025	0.78
<i>P. mirabilis</i> NCTC 6197	0.05	1.56
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3453	>100	>100
<i>A. hydrophilia</i> ATCC 15338	1.56	>100

我々は、今回 CTM-HE の活性型である CTM と、cefaclor (CCL) について、MIC の比較検討を行い、さらに、呼吸器感染症 10 例について CTM-HE の効果を検討し、以下の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力測定

(1) 実験方法

CTM と CCL について教室に保存されている標準株と、琉球大学医学部附属病院中央検査部において臨床材料から分離された臨床分離株について、MIC を検討した。

これらの菌種と株数は、標準株 12 株、臨床分離株 6 菌種 122 株で、臨床分離株は *Streptococcus pneumoniae* 18 株、*Staphylococcus aureus* 25 株、*Klebsiella pneumoniae* 17 株、*Pseudomonas aeruginosa* 26 株、*Haemophilus influenzae* 27 株、*Branhamella catarrhalis* 9 株であった。

以上の菌株について、化学療法学会の規定した寒天平板希釈法²⁾により、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

増菌培地としては、Heart infusion broth (栄研) を用い、*S. pneumoniae* に対しては、羊血清を 10% になるように加え、*H. influenzae* に対しては、Fildes 消化血液を 5% になるように添加した。18 時間静置培養後、生理食塩水で希釈し、いずれも 10^6 /ml に調整し、これを接種菌液とした。

測定用培地は、Muller-Hinton agar II (BBL) を用い、同様に、*S. pneumoniae* に対しては、羊血清を 10% になるように、また、*H. influenzae* に対しては、Fildes 消化血液を 5% になるように加え、

マイクロプランター (佐久間) を用いて菌液を接種し、37°C で 18~20 時間培養後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。各培地における薬剤含有濃度系列は、100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として、倍数希釈による 13 系列を作成した。

(2) 実験成績

標準株に対する CTM と CCL の MIC 値を Table 1 に示した。

標準株において、CTM は CCL に比較して、*K. pneumoniae*、*Enterococcus faecalis*、*S. aureus*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Staphylococcus epidermidis*、*Bacillus subtilis* については、MIC が優れていた。

Enterobacter cloacae、*Citrobacter freundii*、*Serratia marcescens*、*Aeromonas hydrophilia* においては、両薬剤とも、MIC は高値であったが、両薬剤の比較においては、CTM が CCL よりすぐれていた。

P. aeruginosa については、両薬剤とも MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

次に、臨床分離株 6 菌種 122 株について CTM と CCL の抗菌力を比較した。

S. pneumoniae について、MIC を比較してみた (Fig. 2, 3)。両薬剤間で抗菌力に大きな差はみられなかった。

S. aureus について、両薬剤の抗菌力を比較してみた (Fig. 4, 5)。ここにおいては、CTM は CCL に比較して 1 管程度すぐれていた。

K. pneumoniae については、CTM は CCL に対して、かなりすぐれた成績を示した (Fig. 6, 7)。

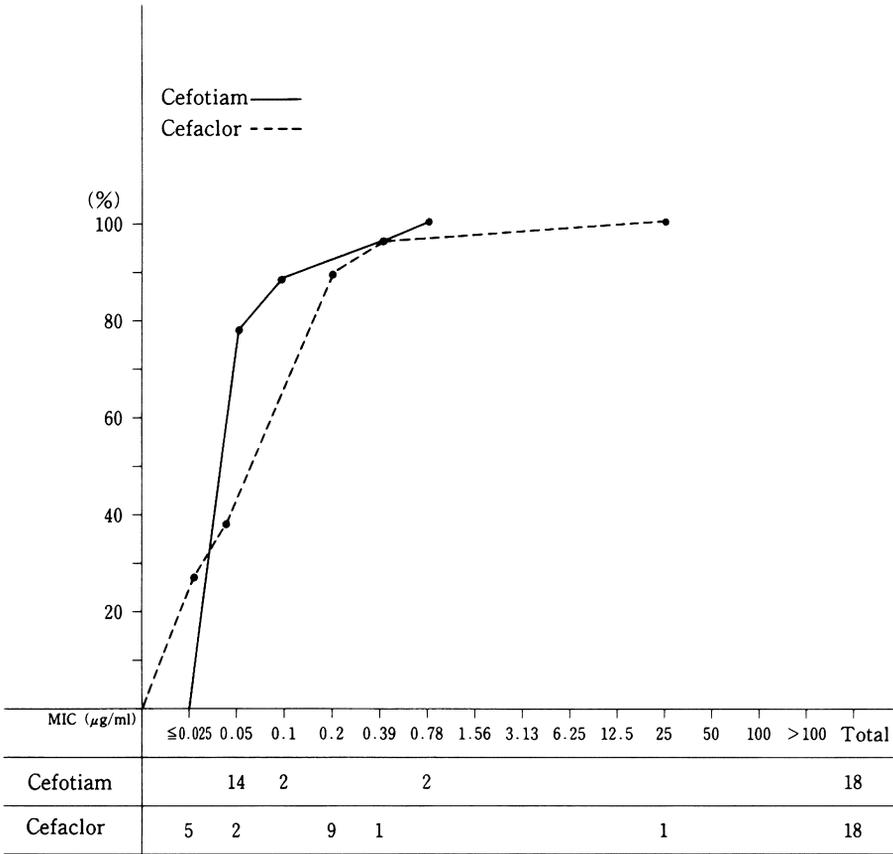


Fig. 2 MICs of cefotiam and cefaclor to *Streptococcus pneumoniae* (18 strains)

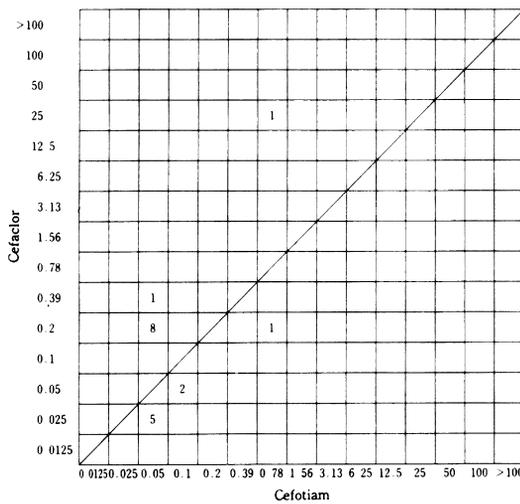


Fig. 3 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Streptococcus pneumoniae* (18 strains)

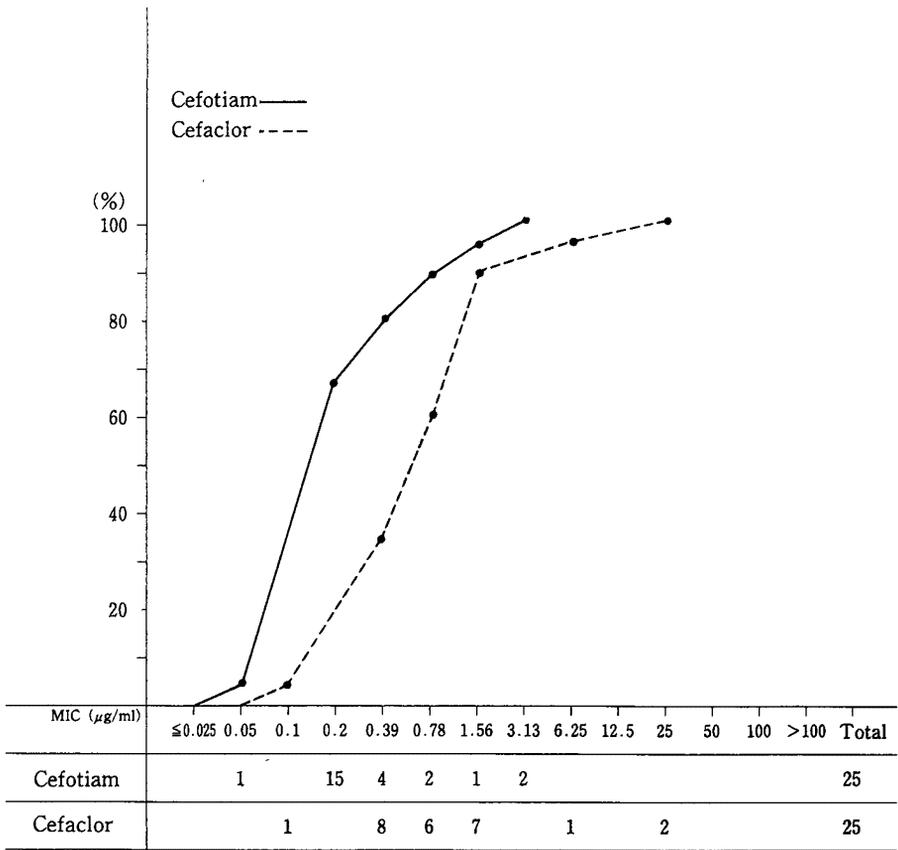


Fig. 4 MICs of cefotiam and cefaclor to *Staphylococcus aureus* (25 strains)

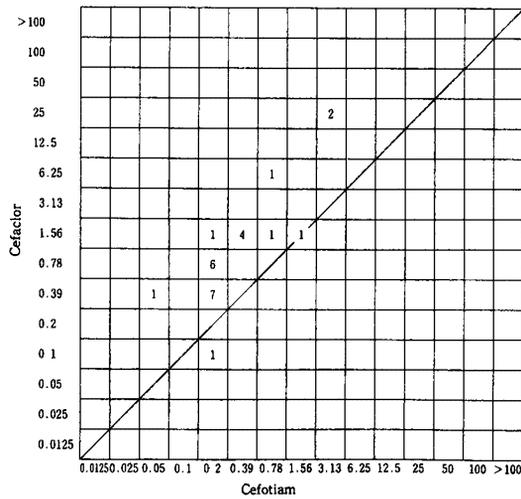


Fig. 5 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Staphylococcus aureus* (25 strains)

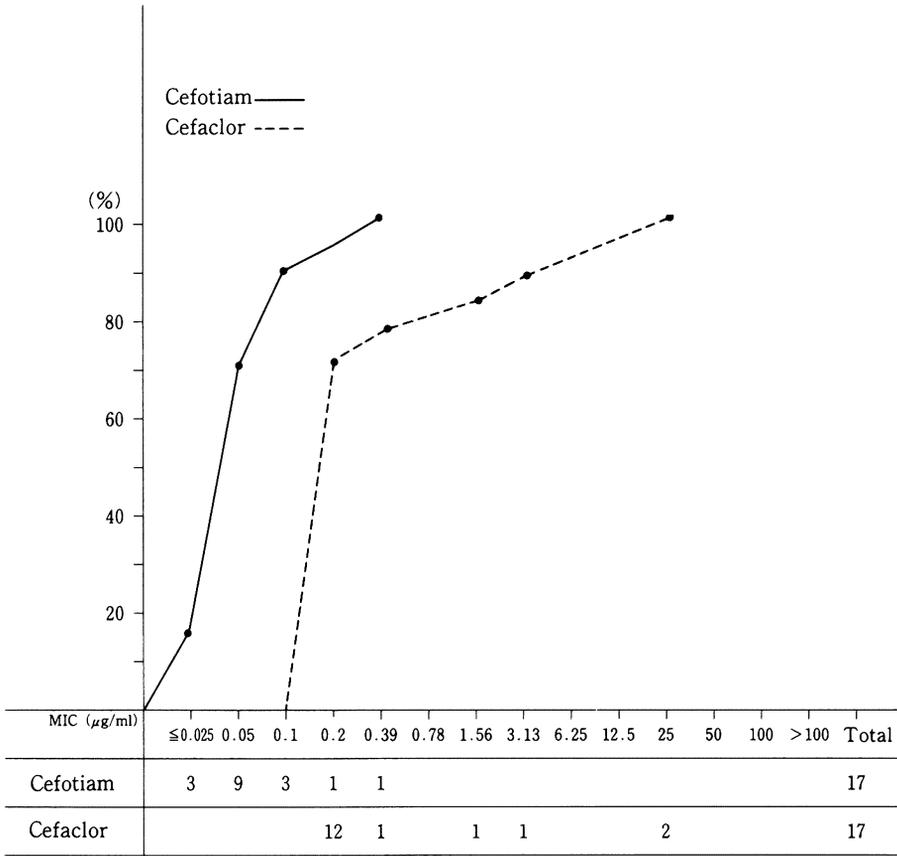


Fig. 6 MICs of cefotiam and cefaclor to *Klebsiella pneumoniae* (17 strains)

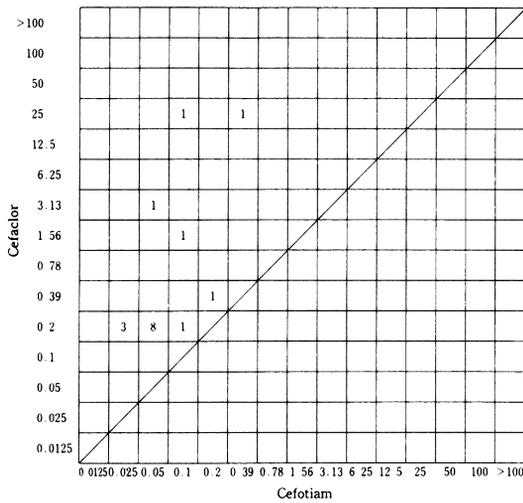


Fig. 7 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Klebsiella pneumoniae* (17 strains)

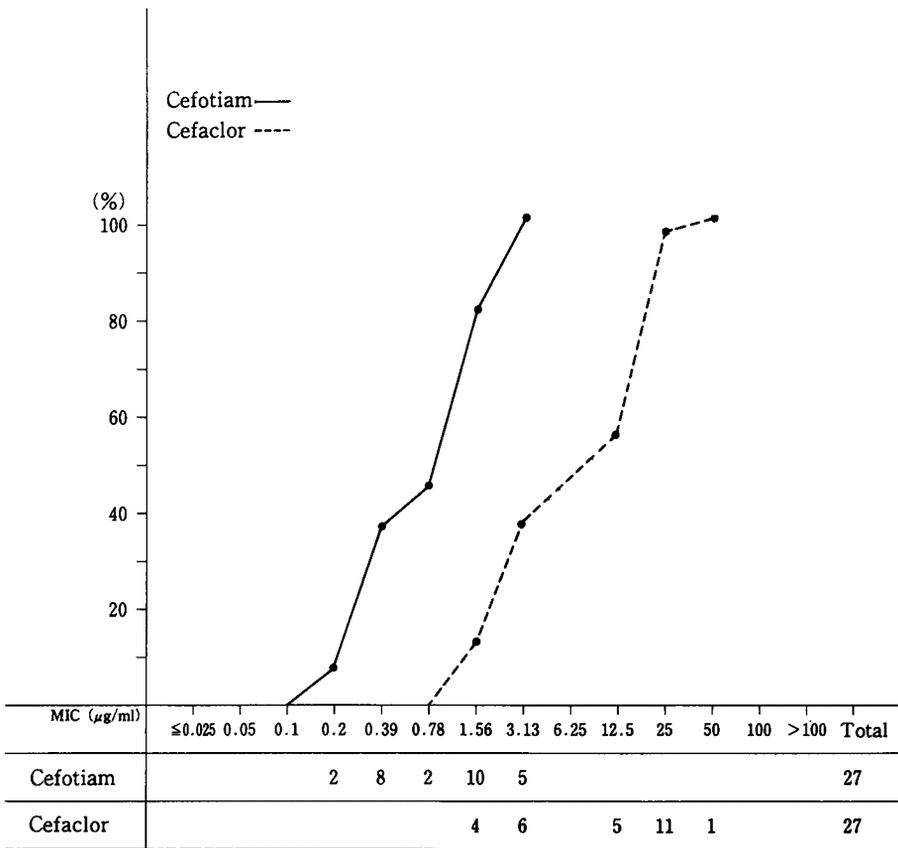


Fig. 8 MICs of cefotiam and cefaclor to *Haemophilus influenzae* (27 strains)

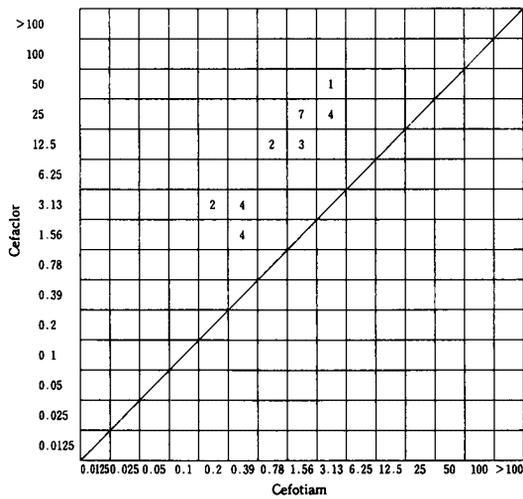


Fig. 9 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Haemophilus influenzae* (27 strains)

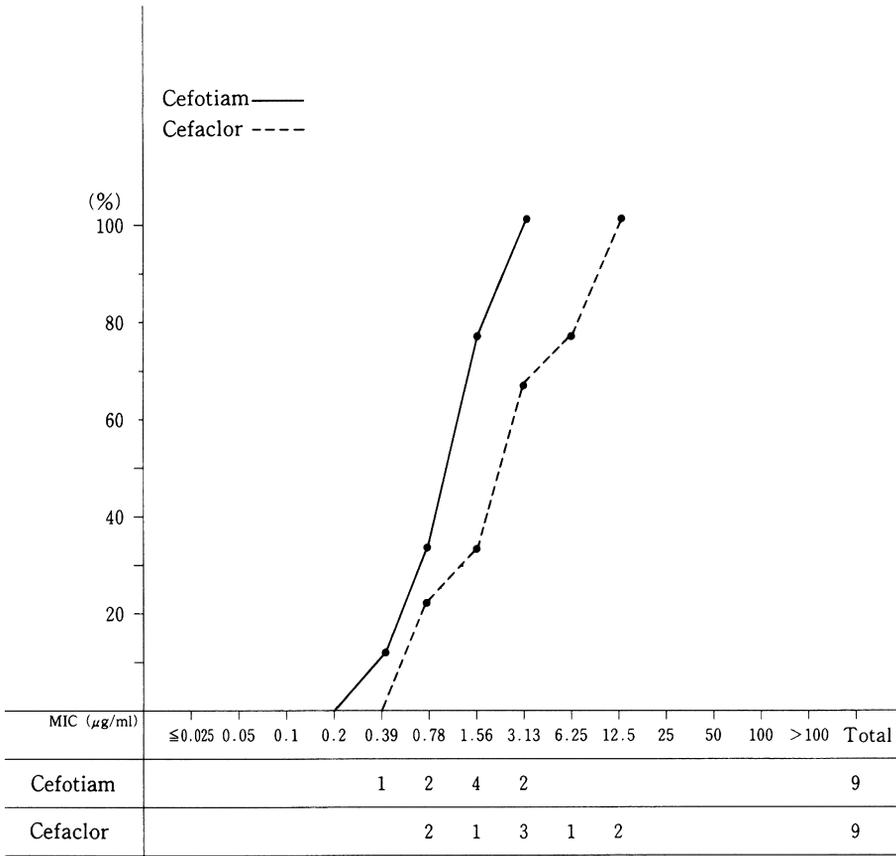


Fig. 10 MICs of cefotiam and cefaclor to *Branhamella catarrhalis* (9 strains)

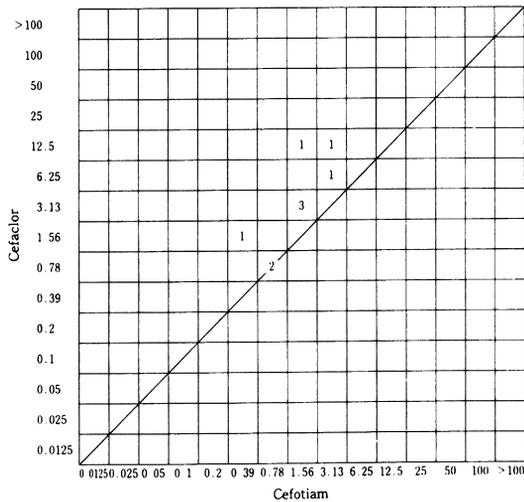


Fig. 11 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Branhamella catarrhalis* (9 strains)

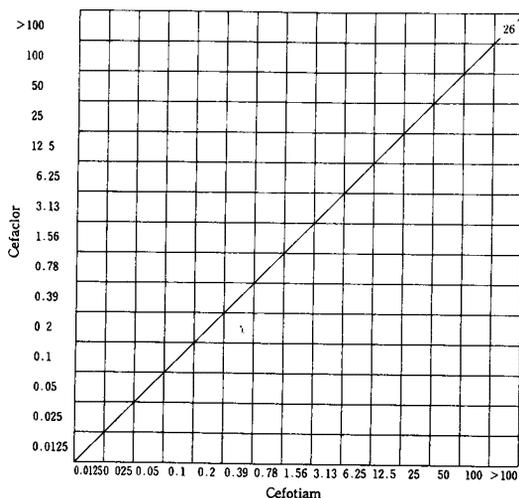


Fig. 12 Correlation between cefotiam and cefaclor to *Pseudomonas aeruginosa* (26 strains)

同様に、*H. influenzae* については、CTM は、CCL に比較して、かなりすぐれた成績を示した (Fig. 8, 9)。

B. catarrhalis については、CTM は、CCL に対して1~2管すぐれた成績を示した (Fig. 10, 11)。

P. aeruginosa に対しては、両薬剤とも、MIC は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 12)。

以上、総合的にみて、CTM は、CCL に比較して、グラム陽性菌、グラム陰性菌の両方に、よりすぐれた抗菌力をもつ結果であった。

II. 臨床的検討

(1) 対象症例、投与方法と投与期間

対象症例は、昭和61年7月から昭和62年1月に琉球大学第一内科の入院、または、外来で呼吸器感染症の治療を受けた10例であった。

そのうち、男性は7例、女性は3例で、年齢は23歳~77歳であり、平均年齢は57.7歳であった。

症例は、肺炎4例、慢性気管支炎の増悪3例、急性気管支炎3例であった。

投与方法は、1日600mgを分3で投与したものが8例、1日300mgを分3で投与したものが2例であった。投与日数は1例を副作用のため2日で中止した以外は、5日から14日の間であり、平均投与日数は8日であった。

本剤投与中は、臨床効果、副作用などに影響を与

える薬剤は使用しなかった。

(2) 効果判定

効果判定としては、発熱、咳嗽、喀痰量とその性状、さらに胸痛、チアノーゼ、その他の臨床症状、臨床検査成績、胸部X線像などをみながら、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor)、判定不能 (Drop out) の5段階に分類して判定した。

各症例の投与量、臨床効果、細菌学的効果、検査成績、副作用などについて Table 2, Table 3 に示した。

(3) 臨床成績

総合的には、臨床成績は、著効1例、有効4例、やや有効4例、判定不能1例であった。判定不能例は、副作用として嘔吐があり服薬継続が不可能となり、2日で投薬を中止したためである。有効率は55.6%であった。

(4) 細菌学的効果

10例中、細菌学的検査で分離菌が証明されたものは5例であり、その内容は、*H. influenzae* 3例、*P. aeruginosa* 2例、*K. pneumoniae* 1例であった。

H. influenzae 3例中消失1例、不変1例、不明1例であった。

P. aeruginosa 1例と、*K. pneumoniae* 1例は、不変であった。しかし、*K. pneumoniae* の症例は菌数が $\#$ から $\#$ へと減少しており、臨床効果はやや有用

Table 2 Summary of 10 cases treated with cefotiam hexetil

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Cefotiam hexetil		Organisms Isolated	Response		Side effect
						Dose (mg)	Days		Bacteriological	Clinical	
1	K. M.	61	F	Pneumoniae	(-)	200 mg ×3	8	B. <i>H. influenzae</i> A. Normal flora	Eradicated	Excellent	(-)
2	R. K.	45	M	Pneumoniae	Bronchial asthma Emphythema	100 mg ×3	10	B. Normal flora A. Normal flora	Unknown	Good	(-)
3	K. N.	75	M	Pneumoniae	Lunglobectomy skin tumor	100 mg ×3	14	B. <i>H. influenzae</i> A. <i>H. influenzae</i>	No change	Good	(-)
4	E. S.	50	M	Pneumoniae	Renal failure	200 mg ×3	7	B. Not done A. Not done	Unknown	Good	(-)
5	R. G.	75	M	Chronic bronchitis	(-)	200 mg ×3	7	B. Normal flora A. Not done	Unknown	Good	(-)
6	U. S.	62	F	Chronic bronchitis	(-)	200 mg ×3	7	B. <i>H. influenzae</i> A. Not done	Unknown	Fair	(-)
7	S. J.	53	M	Chronic bronchitis	(-)	200 mg ×3	7	B. <i>K. pneumoniae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> A. <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i>	No change	Fair	GPT ↑
8	T. N.	56	F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	200 mg ×3	2	B. <i>P. aeruginosa</i> A. Not done	Unknown	Drop out	vomitting
9	U. Y.	77	M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	200 mg ×3	5	B. Normal flora A. Normal flora	Unknown	Fair	Eosino ↑
10	S. G.	23	M	Acute bronchitis	(-)	200 mg ×3	7	B. Normal flora A. Normal flora	Unknown	Fair	GPT ↑

B : before

A : after

Table 3 Laboratory findings of 10 cases treated with cefotiam hexetil

No.	WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plate (10 ⁶ /mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KA·U)	Total-B (mg/dl)	Creat (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urine	
												Protein	Sugar
1	B 5500	453	14.0	13.9	1	18	9	6.0	0.6	0.82	13	(-)	(-)
	A 6000	443	13.6	29.5	0	19	15	6.6	0.4	0.82	15	(-)	(-)
2	B 5300	435	13.1	33.2	31	13	19	8.4	0.3	0.87	8	(-)	(-)
	A 7300	482	14.5	22.4	23	14	14	9.6	0.6	0.96	8	(-)	(-)
3	B 15000	423	12.8	50.3	0	46	42	7.0	1.1	1.2	12	(+)	(±)
	A 10400	411	12.6	51.7	0	14	17	6.5	0.4	1.3	14	(-)	(-)
4	B 7200	243	7.7	20.3	1	31	40	5.1	0.4	8.3	91	N. D.	N. D.
	A 5600	197	6.2	20.9	3	22	24	4.2	0.4	11.7	123	N. D.	N. D.
5	B 13700	526	14.1	39.5	9	19	26	7.0	0.7	0.98	25	(-)	(-)
	A 10200	513	13.7	32.5	9	25	24	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	(-)	(-)
6	B 6900	386	11.7	18.3	1	13	9	7.8	0.3	0.64	9	(-)	(-)
	A 7100	382	11.5	17.8	1	21	14	7.1	0.2	0.53	13	(-)	(-)
7	B 6100	518	16.4	22.3	7	21	25	6.3	1.1	1.2	15	(-)	(-)
	A 5700	523	16.6	23.3	1	29	45	6.0	0.9	1.0	15	(-)	(-)
8	B 14000	521	13.6	32.8	7	12	19	10.2	0.6	0.70	24	(-)	(-)
	A N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
9	B 13000	410	12.6	26.8	2	25	20	6.4	0.6	0.82	14	(-)	(-)
	A 8700	425	13.1	39.5	8	22	17	6.1	0.3	0.73	11	(-)	(-)
10	B 6400	479	16.3	20.5	1	15	15	6.1	0.5	0.86	15	(-)	(-)
	A 7400	470	16.0	19.2	0	21	41	7.9	0.8	0.94	18	(-)	(-)

B : before

A : after

N.D. : Not done

(Fair) と評価された。

なお、1例について、CTM-HE 治療後、*P. aeruginosa* が消失し、*H. influenzae* が出現していたが、その理由は不明であった。

(5) 副作用

本剤投与時の副作用を検討するため、自覚症状、血液生化学検査、腎機能検査を施行した。

副作用としては、嘔吐による中止が一例あったが、他には好酸球の上昇1例、GPTの軽度上昇2例であった。嘔吐1例を除き、服薬についての障害はなかった。

III. 考 案

本剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) は、すでに述べたように、CTM の4位カルボキシル基をエステル化することにより、消化管吸収性を高めてあり、血中では活性型の CTM として抗菌力を発揮する。

CTM は、第2世代と第3世代の過渡的薬剤として位置づけられており、グラム陽性菌、グラム陰性菌とも、バランスのとれた抗菌力を発揮することは

よく知られたことであり、我々の行った CCL との MIC 比較においても、そのことが明らかになったと思われる。

しかし、我々の行った臨床効果の成績では、有効率は 55.6% と若干低くなっている。これは、気管支喘息や、肺気腫、慢性腎不全などの基礎疾患の影響が大きいため、臨床症状の改善が十分に得られなかったためと思われる。

副作用は嘔吐により投薬中止した1例を除いて、投薬治療に支障をきたした症例はなかった。

以上、CTM-HE は抗菌力においても、臨床効果においても有用な薬剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES
ON CEFOTIAM HEXETIL

YUUEI IRABU, TOMOKAZU KAKAZU, KAZUNORI TAMAKI,
HIROSHI FUKUHARA, MUTSUKO MIYAGI, HIROAKI NAKAMURA,
HIROSHI KANESHIMA, KATSUYOSHI SHIMOJI, KEIZOU KITSUKAWA,
KENJI MORI, YOSHITERU SHIGENO, YUUTOKU KINJOU
and ATSUSHI SAITO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ryukyu University,
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-1, Japan

ISAMU NAKASONE, SHINKOU TAIRA,
NOBUCHIKA KUSANO and SEITETSU HOKAMA
Central Clinical Laboratory,
Ryukyu University Hospital, Nakagami-gun, Okinawa

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

1) Antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefotiam (CTM) for a total 134 strains, consisting of 12 standard strains and 122 clinical isolates, were determined and compared with those of cefaclor (CCL). The activity of CTM against *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* was superior to that of CCL. The activity of CTM against *Streptococcus pneumoniae* was equally potent to that of CCL. MICs of both antibiotics against strains of *Pseudomonas aeruginosa* were more than 100 µg/ml.

2) Clinical efficacy

CTM-HE 300 or 600 mg/day was given to 4 patients with pneumonia, 3 with acute bronchitis and 3 with acute exacerbation of chronic bronchitis for 5 to 14 days. Clinical response was excellent in 1, good in 4, fair in 4 and not assessable in 1 patient. Vomiting as a side effect was observed in one patient. Altered laboratory findings were observed in 2 patients with transient elevation of GOT and in one case with an increase in eosinophils.