

## 外科領域における Cefotiam hexetil の臨床的検討

橋本伊久雄・澤田康夫・中村 孝

天使病院外科\*

経口用セファロスポリン系薬剤として、武田薬品が新しく開発した cefotiam hexetil (CTM-HE) を皮膚軟部組織感染症の 17 例に投与し、その臨床的効果および副作用について検討した。

本剤の投与法は 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回内服とし、投与期間は 4 日から 13 日間であり、総投与量は 1.2 g から 7.8 g であった。臨床的効果については、皮膚軟部組織感染症 17 例中著効 11 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり有効率 94% であった。

副作用については、本剤投与によると思われる自他覚的異常は認めなかったが、臨床検査値では 1 例に本剤投与後 GOT, GPT の軽度上昇を認めた。

胆石症手術の 16 例に対して、手術前 2~6 時間に本剤 200 mg を経口投与し、手術中に採取した胆嚢組織内濃度および総胆管胆汁濃度、胆嚢胆汁濃度と、同時に採血した血清濃度について Bioassay 法で測定し検討した。

本剤の胆汁中濃度は、同時に採血された血清中のそれより高値を示し、胆汁への本剤の移行が優れていることを示唆している。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 臨床的検討, 皮膚軟部組織感染症, 胆汁中移行, 胆嚢組織内移行

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品で、開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、注射用セファロスポリンのセフォチアム (CTM) の 4 位の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た経口剤である (Fig. 1)。

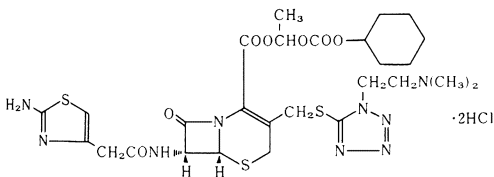


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

本剤は経口投与により消化管より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て活性体である CTM となり血中に移行し、体内の各組織へ分布される。本剤の活性体である CTM はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し既存の経口セファロスポリンに比し強い抗菌力と、幅広い抗菌スペクトルを示し

ている。

今回、われわれは、本剤の皮膚軟部組織感染症に対する臨床効果を検討するとともに、胆石症手術前に本剤を投与し、術中に採取した胆嚢組織および胆汁中の本剤の濃度を測定したのでその成績を報告する。

## 対象および方法

## (1) 臨床検討

対象は 1986 年 7 月より 12 月までの間に当院外科で外来加療を施行した皮膚軟部組織感染症 17 例であり、年齢は 11 歳~86 歳、平均年齢は 45.2 歳、男性 9 例、女性 8 例であった。本剤の投与方法は、100 mg~200 mg を 1 日 3 回食後に経口投与した。投与期間 4~13 日間で、総投与量は 1.2 g~7.8 g である。

臨床効果の判定の基準は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与開始後 3 日以内に感染症に関連した自他覚所見の改善がみられたものを著効、自他覚所見の改善に 4 日以上 7 日以内を要したものを有

Table 1-1 Clinical efficacy of cefotiam hexetil on skin and soft tissue infection

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Remarks	Side effect
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose(g)					
1	K.M.	39 M	Furuncle (lt. gluteal region)	200 × 3	4	2.4	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	Eradicated	Puncture	none
2	U.H.	41 F	Furuncle (rt. axilla)	100 × 3	4	1.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Excellent	Eradicated	—	none
3	K.K.	86 M	Furuncle (lt. occipital region)	200 × 3	13	7.8	<i>Staphylococcus sp. (coagulase negative)</i>	Excellent	Eradicated	—	none
4	S.M.	35 F	Furuncle (lt. groin)	200 × 3	5	2.8	<i>Staphylococcus sp. (coagulase negative)</i>	Excellent	Eradicated	—	none
5	M.M.	26 F	Acute mastitis (rt. breast)	200 × 3	11	6.6	<i>Streptococcus group D</i>	Fair	Replaced	Incision	none
6	T.I.	11 F	Acute mastitis (lt. breast)	200 × 3	8	4.6	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	Eradicated	Puncture	none
7	K.K.	49 F	Felon (1. middle finger)	200 × 3	8	4.6	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	Eradicated	Incision	none
8	O.T.	71 M	Felon (rt. great toe)	200 × 3	7	4.0	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	Eradicated	Puncture	none

効、自他覚所見が本剤投与にもかかわらず不変または、増悪したものを無効とした。

細菌学的検討は、膿、分泌物の好気性、嫌気性培養によった。

副作用の検討として、本剤投与に関連した自他覚所見の他に、本剤投与前後の臨床検査値の変動を観察した。

## (2) 胆汁中および組織内移行

胆石症にて手術を行った16例に対して、手術開始2～6時間前に本剤200 mgを経口投与し、手術中に採取した胆嚢壁、総胆管胆汁および胆嚢胆汁中への本剤の移行を測定した。対象は男性2例、女性14例、年齢は32歳～73歳で、平均53歳、体重は39 kg～86 kg、平均59.4 kgであった (Table 3)。

Table 1-2 Clinical efficacy of cefotiam hexetil on skin and soft tissue infection

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Remarks	Side effect
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)					
9	T.N.	35 M	Abscess (rt. rump)	200 × 3	4	2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	Persisted	Incision	none
10	N.I.	18 F	Abscess (lt. groin)	200 × 3	7	4.0	<i>Staphylococcus sp.</i>	Good	Eradicated	Incision	none
11	S.K.	42 M	Abscess (rt. rump)	200 × 3	7	4.0	<i>Escherichia coli</i>	Good	Eradicated	Incision	GOT· GPT elevation
12	M.K.	34 M	Abscess (neck)	200 × 3	8	4.6	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	Eradicated	—	none
13	K.K.	36 M	Abscess (back)	200 × 3	9	5.2	G. N. R.	Excellent	Eradicated	Incision	none
14	H.M.	46 F	Abscess (abdominal wall)	200 × 3	4	2.2	Unknown	Excellent	Unknown	—	none
15	N.T.	81 M	Infected atheroma (back)	200 × 3	12	7.0	Unknown	Good	Unknown	Incision	none
16	U.K.	36 F	Infected atheroma (lt. retro- auricular region)	200 × 3	5	3.0	<i>Staphylococcus aureus</i>	Excellent	Eradicated	—	none
17	T.M.	82 M	Periproctal abscess	200 × 3	8	4.6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	Excellent	Eradicated	—	none

G.N.R.: Gram-negative rod

本剤の組織内濃度および胆汁中濃度測定は採取後ただちに検体を $-20^{\circ}\text{C}$ にて保存し、Proteus mirabilis ATCC 21100 および DST 寒天 (Oxoid 社; pH8) 培地を用いる Agar well 法で行った。これらの測定成績より、最小二乗法を用いて回帰線を求めた。

## 成 績

### (1) 臨床検討

対象とした皮膚軟部組織感染症の各症例に対する本剤投与量、分離菌、臨床効果、細菌学的効果を Table 1 に示した。

癬 4 例でいずれも著効で本剤投与で臨床効果の得

られたのは4/4であった。

症例1は左臀部の癰で、穿刺後本剤を投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し、著効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus aureus* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例2は右腋窩の癰で、外科的処置なしに本剤投与後3日目に炎症の諸症状が消失し、著効と判定した。投与前の膿より *Klebsiella pneumoniae* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例3は後頭部の癰で、外科的処置なしに本剤投与後3日目で炎症の諸症状が消失し著効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus* sp. が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例4は左そけい部癰で、外科的処置なしに本剤投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus* sp. が検出され、細菌学的効果は消失であった。

急性化膿性乳腺炎2例中著効1例(症例6)やや有効1例(症例5)で、本剤投与により臨床効果の得られたのは1/2であった。

症例5は右急性化膿性乳腺炎で、本剤投与前に切開排膿し、NY-198 600 mgを12日間投与し、一時症状が消失していたが、炎症が再燃したので本剤を投与する。本剤投与後6日目に炎症の諸症状は消失したが、切開創の分泌物より *Streptococcus* sp. が検出され、菌の消失を認めずやや有効と判定した。

症例6は左急性化膿性乳腺炎で、穿刺後本剤を投与し、3日目で炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

瘰癧2例中、有効2例(症例7, 8)で本剤投与により、臨床効果の得られたのは2/2であった。

症例7は左中指の瘰癧で、切開排膿後本剤を投与し6日目で炎症の諸症状が消失し有効と判定した。投与前の膿より *S. aureus* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例8は左母趾の瘰癧で穿刺後本剤を投与し、6日目に炎症の諸症状が消失し有効と判定した。投与前の膿より *S. aureus* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

皮下膿瘍6例中、著効3例(症例9, 13, 14)有効3例(症例10, 11, 12)で本剤投与で、臨床効果の得られたものは6/6であった。

症例9は右臀部皮下膿瘍で、切開排膿後本剤を投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。投与前の膿より *S. aureus* が検出された。投与後に切開創の分

泌物より *S. aureus* が認められ、細菌学的効果は持続であった。

症例10は左そけい部の皮下膿瘍で、切開排膿後本剤を投与し、6日目に炎症の諸症状が消失し、有効と判定した。投与前の膿より *Staphylococcus* sp. が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例11は右臀部皮下膿瘍で、切開排膿後本剤を投与し、6日目で炎症の諸症状が消失し、有効と判定する。膿より *Escherichia coli* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例12は右頸部皮下膿瘍で、外科的処置なしに本剤を投与し、7日目に炎症の諸症状が消失し有効と判定した。膿より *S. aureus* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例13は右背部皮下膿瘍で、切開排膿後本剤を投与し、3日目で炎症の諸症状が消失し著効と判定する。膿よりの分離菌は G.N.R. で細菌学的効果は消失であった。

症例14は右下腹部皮下膿瘍で、外科的処置なしに本剤を投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定する。膿よりの分離菌は、不明であった。

感染性粉瘤2例中、著効1例(症例16)有効1例(症例15)で、臨床効果の得られたのは2/2であった。

症例15は背部の感染性粉瘤で、切開排膿後本剤を投与し、7日目に炎症の諸症状が消失し、有効と判定した。膿よりの分離菌は不明であった。

症例16は左耳介後部の感染性粉瘤で、外科的処置なしに本剤を投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

肛門周囲膿瘍1例、著効1例(症例17)で本剤投与による臨床効果の得られたのは、1/1であった。

症例17は肛門周囲膿瘍で、外科的処置なしに本剤を投与し、3日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定する。膿よりの検出菌は、*K. pneumoniae*, *E. coli* であった。細菌学的効果は消失であった。

以上17例中著効10例、有効6例、やや有効1例で、本剤投与により臨床効果の得られたのは、16/17で有効率94%であった (Table 1)。

細菌学的検索では17例中15例に7種類、16株の臨床分離菌が検出され、その内訳は、グラム陽性球菌11株、グラム陰性桿菌5株であった。本剤の細菌学的効果を検討すると、膿より菌が検出された15例中消失13例、菌交代1例、不変1例で菌の消失率は

Table 2 Laboratory findings of patients treated with cefotiam hexetil

No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Plat. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT	GPT	Al-P	S-Cr.	BUN	Coombs' direct test
1	B	461	13.8	41.5	5700	1	20.9	24	15	8.8	0.97	16.5	—
	A	429	13.1	38.3	3900	1	22.1	19	13	9.1	0.96	16.6	—
2	B	450	13.4	39.1	6500	1	18.7	22	6	3.6	1.15	9.7	—
	A	438	12.9	38.0	5900	3	17.2	18	8	2.9	1.12	10.1	—
3	B	487	14.0	42.0	5700	0	10.4	26	16	7.8	1.39	27.3	—
	A	484	13.9	41.5	5000	1	11.6	25	17	8.0	1.13	18.3	—
4	B	462	11.5	36.4	6600	0	26.3	21	11	7.5	0.93	13.0	—
	A	486	12.1	37.7	5600	1	28.5	14	6	6.7	0.88	13.5	—
5	B	472	13.1	40.1	7500	4	23.5	25	33	6.7	0.90	13.1	—
	A	446	12.2	37.4	7400	4	20.4	20	22	7.2	0.89	14.5	—
6	B	413	12.0	36.4	7200	1	34.2	25	16	19.6	0.91	13.6	—
	A	423	12.1	37.3	4600	1	34.1	27	16	19.5	0.82	12.9	—
7	B	458	13.9	42.9	7500	0	34.0	24	18	5.7	0.73	13.7	—
	A	416	13.2	39.0	7200	1	25.6	24	16	5.7	0.88	14.4	—
8	B	401	12.8	38.5	8000	9	22.7	30	19	7.1	1.65	15.3	—
	A	396	12.7	38.1	6500	5	24.2	44	29	7.4	1.86	19.9	—
9	B	470	14.7	44.3	5400	3	14.6	25	13	6.1	0.77	10.7	—
	A	453	14.3	42.3	5300	6	16.6	30	16	6.4	0.63	10.5	—
10	B	459	13.6	40.5	9100	2	28.6	23	15	6.2	1.05	9.2	—
	A	483	14.0	42.0	8600	1	31.6	23	14	7.0	0.99	10.2	—
11	B	476	15.2	45.2	6600	1	37.5	59	44	11.2	0.80	15.6	—
	A	474	15.0	45.5	6500	0	34.1	111	61	11.0	0.80	14.0	—
12	B	423	14.6	44.0	8700	5	26.6	24	12	6.8	1.26	11.6	—
	A	425	15.1	44.5	6700	6	26.0	18	9	7.0	1.10	11.4	—
13	B	449	15.0	43.6	10400	0	22.7	19	44	1.5	1.15	13.3	—
	A	488	15.8	47.9	8600	5	25.5	22	21	4.8	1.23	15.4	—
14	B	477	13.4	40.2	5400	0	12.4	39	16	4.6	0.89	13.9	—
	A	494	13.4	41.8	5600	1	12.4	38	14	4.4	0.96	13.5	—
15	B	368	11.8	35.5	3600	1	12.8	35	23	6.1	0.90	20.9	—
	A	367	11.4	35.5	2400	2	14.6	31	22	5.6	0.94	23.1	—
16	B	445	13.3	40.9	6000	3	23.8	21	9	7.3	0.86	9.8	—
	A	433	13.6	40.1	4300	3	20.0	24	15	6.9	0.90	9.9	—
17	B	384	12.0	36.7	8200	1	28.7	20	10	8.7	1.37	14.7	—
	A	380	11.8	36.0	6400	4	30.3	20	12	8.9	1.21	12.9	—

B: Before

A: After

86.7%であった。

副作用については、本剤投与による自覚症状は全例に認められなかった。臨床検査値の異常は GOT, GPT の軽度上昇を症例 11 に見た (Table 2)。

## (2) 胆汁中および組織内移行

胆石症手術 16 例における胆嚢組織内および胆汁中の本剤の濃度測定の結果は Table 3 に示した。

本剤投与後の検体の採取時間は、血清では投与後 165 分～340 分で、胆嚢壁では投与後 180 分～420

分、総胆管胆汁 164 分～380 分、胆嚢胆汁 165 分～420 分であり、本剤投与後の濃度は血清 0.1～2.9  $\mu\text{g/ml}$  胆嚢壁 0.3～6.0  $\mu\text{g/g}$ 、総胆管胆汁 3.2～146.2  $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁 2.5～64.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。

これらの成績および算出された回帰線を Fig. 2～5 に示した。血清中濃度の半減期は 1.6 時間、総胆管胆汁中濃度の半減期は 2.5 時間、胆嚢胆汁中濃度の半減期は 2.9 時間であった。また胆嚢壁組織内濃度の半減期は 5.0 時間であった。

Table 3 Cefotiam concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after oral administration of 200mg of cefotiam hexetil

No.	Case, Age Sex, Weight	Diagnosis	Cefotiam concentration at indicated time after cefotiam hexetil administration			
			Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Common duct bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gall bladder bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gall bladder wall ( $\mu\text{g/g}$ )
1	S.S. 59 F 64	Cholelithiasis	0.1 at 340	7.4 at 332	23.3 at 345	2.5 at 350
2	F.H. 39 F 51	Cholelithiasis	—	—	2.5 at 420	0.3 at 420
3	T.S. 36 F 56	Cholelithiasis	0.2 at 280	4.2 at 275	18.0 at 285	1.6 at 285
4	H.Y. 49 F 52	Cholelithiasis	—	3.2 at 380	5.8 at 349	0.3 at 390
5	O.M. 32 F 49	Cholelithiasis	—	4.2 at 335	12.8 at 350	1.5 at 350
6	I.Y. 48 F 64	Cholelithiasis	0.2 at 230	7.2 at 228	—	—
7	M.T. 71 F 68	Cholelithiasis	0.5 at 188	9.2 at 169	—	—
8	O.S. 44 F 48	Cholelithiasis	1.9 at 205	—	51.8 at 200	0.4 at 230
9	I.M. 59 F 66	Cholelithiasis	—	—	—	0.5 at 270
10	M.M. 38 M 86	Cholelithiasis	0.4 at 255	—	—	0.3 at 250
11	M.S. 68 F 39	Cholelithiasis	2.8 at 170	89.8 at 170	—	3.2 at 185
12	M.M. 69 F 50	Cholelithiasis	1.6 at 185	68.8 at 164	41.8 at 185	6.0 at 185
13	M.T. 49 F 69	Cholelithiasis	0.8 at 165	9.6 at 165	24.4 at 180	1.2 at 180
14	S.S. 45 M 60	Cholelithiasis	0.5 at 185	5.4 at 185	18.4 at 200	2.2 at 200
15	K.S. 69 F 62	Cholelithiasis	2.9 at 185	146.2 at 185	64.8 at 165	1.2 at 180
16	S.T. 73 F 67	Cholelithiasis	—	—	—	0.6 at 230

### 考 察

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である CTM-HE は、注射用 CTM をエステル化することにより消化管吸収性を高めた薬剤であり、本剤の活性体である CTM はグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して既存の経口セファロスポリンに比して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有している。

皮膚軟部組織感染症 17 例に本剤を投与し *S. aureus* を始めとするグラム陽性菌、*K.*

*pneumoniae*, *E. coli* などのグラム陰性菌に対して、いずれも良好な感受性を示している。

胆嚢壁、総胆管胆汁および胆嚢胆汁は、本剤投与後 164~420 分間に採取し、CTM の胆嚢壁および胆汁中の濃度を測定した。症例による成績の差は著明であった。投与後の胆汁中濃度に著明な差があるのは消化管からの吸収時における差が大きく関与するものと考えられる。手術を開始するまでに若干の時間を要するため、吸収相における血清中濃度および胆汁中濃度は測定できなかった。従って最高血清中濃度並びに最高胆汁中濃度は不明であったが、総胆管胆

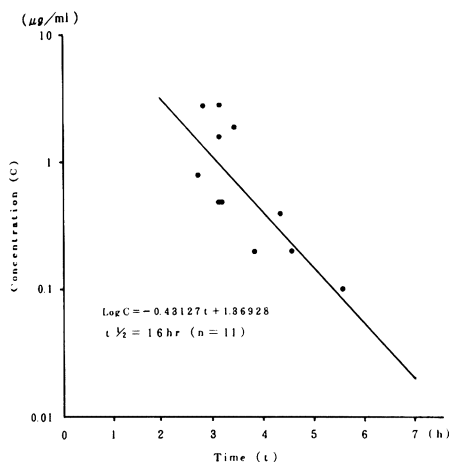


Fig. 2 Cefotiam concentration in serum and its regression line after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil

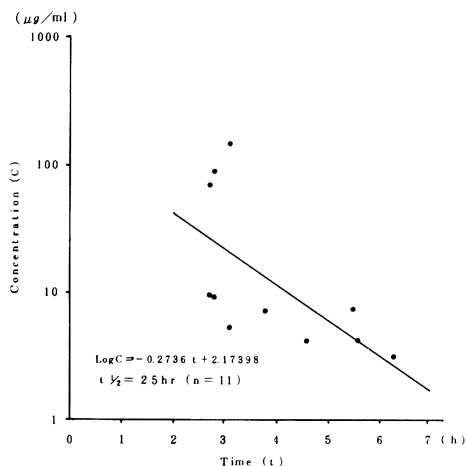


Fig. 4 Cefotiam concentration in common duct bile and its regression line after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil

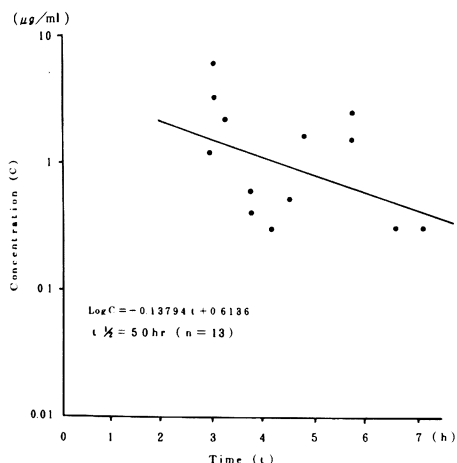


Fig. 3 Cefotiam concentration in gall bladder wall and its regression line after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil

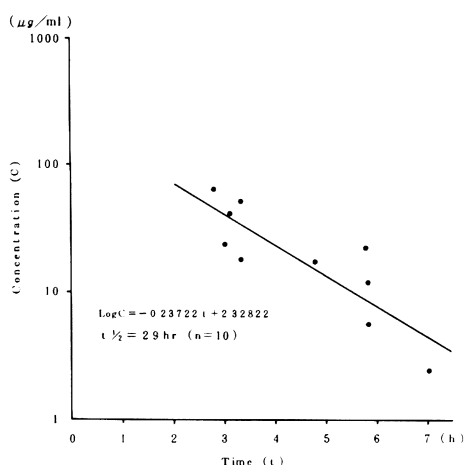


Fig. 5 Cefotiam concentration in gall bladder bile and its regression line after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil

汁中の本剤の濃度は、同時に採血された血清中濃度の約10~74倍で、胆汁中への本剤の移行が優れていることを示している。回帰線より求めたCTMの血中半減期は1.6時間であり、これまでに報告されているものよりやや長い。これは麻酔や手術の影響によるものと考えられた。総胆管胆汁中の半減期は2.5時間、胆嚢胆汁中の半減期は2.9時間であり、血清中よりも長かった。また胆嚢組織内の半減期は5.0時間であり、胆嚢組織からCTMの排泄がゆる

やかであることが明らかになった。

副作用としては、本剤投与後1例にGOT、GPT値の異常を認めたが、いずれも軽度であり、特に問題とは考えられなかった。

以上により本剤は、皮膚軟部組織感染症や胆道感染症などに対して、内服剤が適応となる症例において、その臨床効果は、十分に期待されるものと考えられる。

## 文 献

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

- 1) 横田 健，斎藤 篤：SCE-2174 の抗菌作用及び体

## CEFOTIAM HEXETIL IN THE SURGICAL FIELD

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and  
TAKASHI NAKAMURA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital,  
Kita-12-jo, Higashi-3-chome-31, Higashi-ku, Sapporo 060, Japan

We performed a clinical study on cefotiam hexetil (CTM-HE) and obtained the following results. CTM-HE was administered to 17 patients with surgical infections. Clinical response was excellent in 11 cases, good in 5, and poor in 1 case, with an efficacy rate of 94%. No side effects were observed. As abnormal laboratory findings, elevation of GOT and GPT was observed in one case. We measured the concentration of CTM-HE in the bile and gall bladder tissue of patients undergoing cholecystectomy. Before cholecystectomy, 16 patients were given 200 mg of CTM-HE orally. Gallbladder tissue and bile were obtained 164-420 minutes after administration. The concentrations of CTM-HE in gallbladder tissue were 0.3-6.0  $\mu\text{g/g}$ , while in gallbladder bile and in common bile duct bile they were 2.5-64.8  $\mu\text{g/ml}$ , and 3.2-146.2  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

The concentration in bile was higher than that in serum, which was 0.1-2.9  $\mu\text{g/ml}$ .