

外科領域における新経口用セファロスポリン剤 Cefotiam hexetil の基礎的、臨床的検討

岩井重富・藤井雅志・佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦
堀川 明・古畑 久・西川 亨・加藤高明・千島由朗
佐藤いづみ・酒井弘子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科*

安楽 勳

日本通運東京病院外科

梶原 優

板倉病院外科

富永幹洋・大沢 崇

東松山市民病院外科

新経口用セファロスポリン剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) について基礎的臨床的検討を行った。CTM-HE は消化管より吸収と同時に加水分解され、血中では cefotiam として存在する。この cefotiam を用い、外科臨床分離菌に対する MIC を測定した。原液および 100 倍希釈菌液接種で行ったが、原液接種についてのべると staphylococcus coagulase 陽性菌では 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に二峰性に分布し、peak は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、staphylococcus coagulase 陰性菌では 0.4 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、*Eterococcus faecalis* では総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Escherichia coli* では 50 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株の他は総て 0.1 から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella pneumoniae* では 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、peak は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Bacteroides fragilis* では総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。外科皮膚軟部組織感染症 22 例に本剤を使用し、臨床的検討を行った。疾患の内訳は感染性粉瘤 8 例、創感染 3 例、蜂巣炎 2 例、癰 2 例、肛門膿瘍 2 例、その他 5 例である。投与方法は 1 回 200 mg、1 日 3 回とした。投与期間は 2 日から 15 日、総投与量は 1.2 g から 9.0 g であった。感染予防投与の 2 例をのぞいて、20 例中 16 例に有効(有効率 80%)であった。1 例に中等度の下痢があったが、その他に副作用は認められなかった。また 14 例に投与前後の臨床検査を行ったが、強い異常値は認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, 臨床検討, 外科皮膚軟部組織感染症

新経口用セファロスポリン剤 cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、注射用セファロスポリン cefotiam のエステル化、特に 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 基によるエステル化により、消化管吸収性を改善したものである。Fig. 1 にその構造式を示す。

CTM-HE は経口投与により消化管より吸収され、同

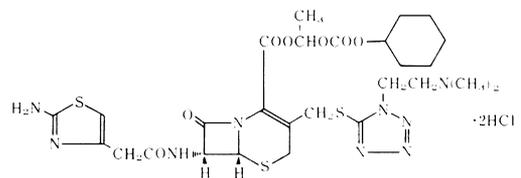


Fig. 1 Chemical Structure of cefotiam hexetil

時にエステル部分が加水分解を受け、血中では cefotiam として存在し、抗菌活性を發揮するとされている。従って cefotiam について臨床分離保存菌に対する抗菌力を MIC 測定により検討するとともに、外科皮膚軟部組織感染症 22 症例に本剤を投与しその臨床的有用性および安全性について検討した。

1. 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する cefotiam の抗菌力

臨床分離保存菌 *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (24 株), *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27 株), *Enterococcus faecalis* (26 株), *Escherichia coli* (22 株), *Klebsiella pneumoniae* (25 株), *Bacteroides fragilis* (27 株) につき、日本化学療法学会標準法に準じ、平板希釈法により cefotiam の MIC 測定を行った。接種菌量は原液接種と 100 倍希釈液接種の二種について行った。なお、同時に ampicillin (ABPC), cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX) および ofloxacin (OFLX) などの他剤についても MIC 測定を行い比較検討した。

2. 臨床検討

昭和 61 年 8 月より昭和 61 年 12 月までに日本大学医学部第三外科および関連 4 施設を受診した外科皮膚軟部組織感染症 22 例に本剤を使用し、臨床的検討を行った。疾患の内訳は感染性粉瘤 8 例、創感染 3 例、蜂巣炎 2 例、癰 2 例、肛門膿瘍 2 例、その他 5 例である。年齢は 17 歳から 66 歳までで、性別は男

性 20 例、女性 2 例である。投与方法は 1 回 200 mg で、1 日 3 回とした。投与期間は 2 日から 15 日、総投与量は 1.2 g から 9.0 g であった。臨床効果の判定は、本剤投与後 5 日以内に自覚所見の緩解を認めたものを有効、それ以上経過しても不変または増悪したものを無効としたが、その他全身状態、疾患の種類も考慮し、主治医の判断も重視した。

2. 成績

1. 外科臨床分離菌に対する cefotiam の抗菌力

臨床分離の *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (Table 1) については原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ に二峰性に分布し、MIC の peak 値は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈液接種では 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ に二峰性に分布し peak 値は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは ABPC より多少狭い MIC 分布で、やや良好な抗菌力であった。LCM, CLDM, MINO も二峰性を示した。*Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (Table 2) では原液接種で 0.4 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100 倍希釈液接種では 0.4 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。LCM, CLDM に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌にも強い抗菌力を示した。*E. faecalis* (Table 3) では原液接種で総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、100 倍希釈液接種では 1 株のみが 50 $\mu\text{g/ml}$ で、他は総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。他剤では ABPC, NFLX および OFLX が抗菌力を示した。*E. coli* (Table 4) では原液接種で 0.1 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、1 株を除いては他は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また 100 倍希釈液接種でも 0.05 から

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coagulase*(+) 24strs

		MIC										$\mu\text{g/ml}$ >100		
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	100
cefotiam	$\times 1$			1		12	2	1			2	1	5	
	$\times 100$			1	8	5	2	2	1				5	
ampicillin	$\times 1$	1		3			2	2	3	1		5	1	6
	$\times 100$	1	3	1		4	7	3	2			2	1	
lincomycin	$\times 1$				1	14	1					4	1	3
	$\times 100$			1	3	12						4	1	3
clindamycin	$\times 1$		5	8	5						3			3
	$\times 100$		15		3						3			3
minocycline	$\times 1$			2	10	2	1	3		1	5			
	$\times 100$			10	3	1	4			1	5			
ofloxacin	$\times 1$					16		8						
	$\times 100$				15	2	2	5						

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coagulase(-)* 27strs

		MIC											$\mu\text{g/ml}$	
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100
cefotiam	$\times 1$				2	12	9	1	2		1			
	$\times 100$				8	13	5	1						
ampicillin	$\times 1$	3	1		2	1	1	2	5	4	1	5	2	
	$\times 100$	5	1	2	11	2	2		1	3				
lincomycin	$\times 1$		1	6	4	5					1		10	
	$\times 100$			4	14								8	
clindamycin	$\times 1$	7	9	1									10	
	$\times 100$	16	4										7	
minocycline	$\times 1$		4	6	6	10			1					
	$\times 100$	4	7	9	6		1							
ofloxacin	$\times 1$			2	16	9								
	$\times 100$			6	21									

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterococcus faecalis* 26strs

		MIC											$\mu\text{g/ml}$	
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100
cefotiam	$\times 1$												17	9
	$\times 100$											1	21	4
ampicillin	$\times 1$						15	3		3		5		
	$\times 100$					3	16	7						
cephalexin	$\times 1$													26
	$\times 100$													26
cefaclor	$\times 1$												17	9
	$\times 100$										3	23		
lincomycin	$\times 1$													26
	$\times 100$													26
clindamycin	$\times 1$													26
	$\times 100$									1				25
minocycline	$\times 1$			2						1	8	14	1	
	$\times 100$		2					6			16	2		
norfloxacin	$\times 1$					9	17							
	$\times 100$				5	14	7							
ofloxacin	$\times 1$						3	23						
	$\times 100$						7	19						

0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPC、CEX、CCL、MINO などより優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* (Table 5) では原液接種で 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、100 倍希釈液接種では 0.1 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは検索した他剤 ABPC、CEX、CCL、MINO などより優れ、NFLX、OFLX より劣る成績であった。

B. fragilis (Table 6) では原液接種で 100 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、100 倍希釈液接種では 25 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

2. 臨床使用成績

外科皮膚軟部組織感染症 22 例に本剤を使用した (Table 7)。疾患の内訳は感染性粉瘤 8 例、創感染 3 例、蜂巣炎 2 例、癰 2 例、肛囲膿瘍 2 例、その他 5 例であった。年齢は 17 歳から 66 歳までで、性別は男性 20 例、女性 2 例である。投与方法は 1 回 200 mg で、1 日 3 回とした。投与期間は 2 日から 15 日、総投与量は 1.2 g から 9.0 g であった。症例 21、22 は術後感染予防に用いたため効果判定には加えず、副作用の有無について検討した。疾患別の有効率

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 22strs

		MIC											$\mu\text{g/ml}$		
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	>100
cefotiam	$\times 1$		3	7	6	2	3						1		
	$\times 100$	1	7	9	4	1									
ampicillin	$\times 1$				4	1	1	2		5				2	7
	$\times 100$					1	1	3	8	1	1		2	5	
cephalexin	$\times 1$							1	1	2	7	9		2	
	$\times 100$							2	7	6	7				
cefaclor	$\times 1$						1	1	1			4	10	3	2
	$\times 100$					2	1	8	7	4					
minocycline	$\times 1$					1	6	9	2	2	2				
	$\times 100$					3	10	6	1	2					
norfloxacin	$\times 1$	5	9	8											
	$\times 100$	10	12												
ofloxacin	$\times 1$	10	8	2	2										
	$\times 100$	16	3	1	2										

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25strs

		MIC											$\mu\text{g/ml}$	
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100
cefotiam	$\times 1$			2	7	6	3	1	2		1		1	2
	$\times 100$		8	10	1	2	1	1	1		1			
ampicillin	$\times 1$													25
	$\times 100$										6	14	1	4
cephalexin	$\times 1$							3	12	4		3		3
	$\times 100$							12	7	2		1		3
cefaclor	$\times 1$						2	11	4	4				4
	$\times 100$					10	8	3					2	2
minocycline	$\times 1$							1	18		4	1		1
	$\times 100$							14	5	2	3			1
norfloxacin	$\times 1$			1	17	5		1		1				
	$\times 100$		6	13	3	1		1		1				
ofloxacin	$\times 1$			3	14	6		1		1				
	$\times 100$		6	15	2			1		1				

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Bacteroides fragilis* 27strs

		MIC											$\mu\text{g/ml}$		
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	>100
cefotiam	$\times 1$													3	24
	$\times 100$											6	10	5	6
ampicillin	$\times 1$									4	3	8	4	8	
	$\times 100$								4	3	12	2	2	4	
lincomycin	$\times 1$					5	1	7	4	2	1	1	1	5	
	$\times 100$				2	4		6	6	2	1		2	4	
clindamycin	$\times 1$	4	10	4	2						1	1		5	
	$\times 100$	6	8	6				1			1		1	4	
minocycline	$\times 1$		8	3			5	9	2						
	$\times 100$	7	1	3		5	4	7							
ofloxacin	$\times 1$						1	21		4	1				
	$\times 100$					1	21		5						

Table 7-1 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Incision	Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	Y.Y.	51	M	Infected atheroma	200×3	4	2.4	+	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase -) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
2	Y.T.	55	M	Infected atheroma	200×3	7	4.2	+	<i>P. asaccharolyticus</i> (+) ↓ N.T.	Unknown	Poor	None
3	I.K.	56	M	Infected atheroma	200×3	2	1.2	-	N.T. ↓ <i>S. aureus</i> (#) <i>E. aerogenes</i> (+)	Unknown	Poor	Diarrhea
4	I.N.	66	M	Infected atheroma	200×3	6	3.6	-	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Excellent	None
5	H.T.	22	M	Infected atheroma	200×3	4	2.4	+	<i>S. aureus</i> ↓ N.T.	Eradicated	Excellent	None
6	K.Y.	52	M	Infected atheroma	200×3	7	4.2	+	<i>S. aureus</i> (#) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None

N.T.: Not tested

Table 7-2 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Incision	Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
7	K.M.	51	M	Wound infection	200×3	5	3.0	-	<i>B. subtilis</i> ↓ N.T.	Eradicated	Excellent	None
8	Y.N.	19	M	Wound infection	200×3	6	3.6	-	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Good	None
9	Y.Y.	57	M	Wound infection	200×3	5	3.0	+	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Good	None
10	T.E.	23	M	Phlegmon	200×3	6	3.6	-	<i>S. aureus</i> (#) <i>S. pyogenes</i> (#) ↓ N.T.	Eradicated	Excellent	None
11	K.H.	52	M	Phlegmon	200×3	5	3.0	-	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Good	None
12	F.K.	35	F	Furuncle	200×3	7	4.2	+	<i>Staphylococcus</i> sp. (+) (coagulase -) ↓ N.T.	Eradicated	Fair	None

N.T.: Not tested

Table 7-3 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Incision	Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
13	K.N.	43	M	Furuncle	200×3	3	1.8	-	<i>Staphylococcus</i> sp.(+) (coagulase-) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
14	T.A.	26	M	Periproctal abscess	200×3	4	2.4	+	<i>Staphylococcus</i> sp.(+) (coagulase-) ↓ <i>Peptostreptococcus</i> sp.(+) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
15	M.H.	17	M	Periproctal abscess	200×3	5	3.0	+	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase+) ↓ <i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase-) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
16	T.K.	33	M	Felon	200×3	6	3.6	-	<i>Staphylococcus</i> sp.(+) (coagulase-) ↓ N.T.	Unknown	Fair	None
17	F.Y.	52	F	Lymphadenitis	200×3 ↓ 100×3	4 ↓ 4	2.4 ↓ 1.2	+	No growth	Unknown	Good	None
18	M.T.	32	M	Subcutaneous abscess	200×3	15	9.0	-	NF-GNR <i>B. thetaiotaomicron</i> (+) ↓ <i>B. distans</i> (+) ↓ Anaerobic GPC(+) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None

N.T.: Not tested

Table 7-4 Clinical effect of cefotiam hexetil

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Incision	Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
19	M.N.	52	M	U.T.I.	200 × 3	7	4.2		<i>Staphylococcus</i> sp. (+) ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
20	S.H.	31	M	Orchepididymitis	200 × 3	10	6.0	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ N.T.	Eradicated	Good	None
21	I.M.	57	M	Infected atheroma	200 × 3	3	1.8	+	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Unknown	None
22	S.H.	52	M	Infected atheroma	200 × 3	3	1.8	+	N.T. ↓ N.T.	Unknown	Unknown	None

N.T.: Not tested

Table 8 Clinical effect of cefotiam hexetil classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Infected atheroma	6	2	2		2	4/6(66.7)
Wound infection	3	1	2			3/3
Phlegmon	2	1	1			2/2
Furuncle	2		1	1		1/2
Periproctal abscess	2		2			2/2
Felon	1			1		0/1
Lymphadenitis	1		1			1/1
Subcutaneous abscess	1		1			1/1
U.T.I.	1		1			1/1
Orchi-epididymitis	1		1			1/1
Total	20	4	12	2	2	16/20(80.0)

U.T.I.: Urinary tract infection

Table 9 Clinical effect of cefotiam hexetil classified by isolated organism

Isolated organism	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S.aureus</i>	2	1	1			2/ 2
<i>Staphylococcus</i> sp.(coagulase-)	5		3	2		3/ 5(60.0)
<i>B.subtilis</i>	1	1				1/ 1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1				1	0/ 1
<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase+) (coagulase-)	1		1			1/ 1
<i>S.aureus</i> + <i>S.pyogenes</i>	1	1				1/ 1
<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>Peptostreptococcus</i> (coagulase-) (coagulase-)	1		1			1/ 1
<i>E.faecalis</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1		1			1/ 1
NF-GNR + <i>B.thetaiotaomicron</i> + <i>B.distasonis</i> + Anaerobic GPC	1		1			1/ 1
Total	14	3	8	2	1	11/14(78.6)

Table 10 Bacteriological effect of cefotiam hexetil

Organism	No. of strains	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S.aureus</i>	3	3			3/ 3
<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase+)	1	1			1/ 1
<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase-)	7	6		1	6/ 6(100)
<i>S.pyogenes</i>	1	1			1/ 1
<i>E.faecalis</i>	1	1			1/ 1
<i>B.subtilis</i>	1	1			1/ 1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	1		1	1/ 1
Anaerobic GPC	1	1			1/ 1
Subtotal	17	15	0	2	15/15(100)
<i>P.aeruginosa</i>	1	1			1/ 1
NF-GNR	1	1			1/ 1
<i>Bacteroides</i> sp.	2	2			2/ 2
Subtotal	4	4	0		4/ 4(100)
Total	21	19	0	2	19/19(100)

Table 11 Laboratory findings before and after administration of cefotiam hexetil

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	A-I-P (K.A.U)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis	
																		Pro.	Glu.
1	Before	484	15.7	46.3	6900						28.5	38	36	5.9	0.6	21	0.9		
	After	470	15.0	45.2	5900						30.9	24	28	5.5	0.8	17	0.9		
5	Before	408	13.2	41.2	7600	2	0	79	16	3	24.6	18	14	7.4	0.8	12.4	1.0		
	After	396	12.8	38.4	6800	2	0	56	38	3	22.8	20	14	8.2	0.8	12.6	1.0		
6	Before	456	15.4	44.5	8600	3	1	50	40	6	30.4	26	21	7.9	0.40	12.3	1.0		
	After	448	15.0	42.2	7000	2	1	55	38	4	28.8	26	28	8.2	0.48	12.4	1.0		
7	Before	510	14.3	43.0	7900						29.0	24	14	5.7	0.5				
	After	490	13.6	40.9	6600						30.9	19	16	5.8	0.3				
11	Before											56	63	4.6	0.4				
	After											66	66	3.9	0.4				
14	Before	521	15.7	47.5	11400	3	0	53	41	3	19.2	21	12	7.8	0.6	10.8	1.0		
	After	485	14.6	43.9	5900	3	0	49	45	3	16.7	23	16	6.7	0.6	12.1	1.0		
15	Before	246	7.2	21.4	13300						18.5	15	10	276	0.43	16.5	0.8		
	After	254	7.4	22.3	5200						31.6	14	9	353	0.39	19.3	0.8		
16	Before	481	15.7	47.0	8600	3	1	68	26	2	25.5	22	23	5.7	0.4	12	1.0		
	After	473	15.4	46.0	6700	2	0	59	35	4	23.4	27	26	6.1	0.5	15	0.9		
17	Before	413	12.2	37.7	9200	1	1	64	29	5	31.4	19	5	9.1	0.29	9.1	0.6		
	After	417	12.5	38.5	5900	1	0	58	36	5	29.1	27	16	9.0	0.32	11.2	0.6		
18	Before	455	14.3	43.0	9400						39.5	20	19	209					
	After	476	14.6	44.5	6900						28.0	20	20	196					
19	Before	477	15.8	45.7	6900						16.2	22	13	7.7		12	1.0		
	After	484	15.7	46.3	8200						20.2	26	19	7.4		14	0.8		
20	Before	412	12.7	39.6	12200	1	0	89	7	3	23.5	31	30	8.2	0.84	11.4	1.1		
	After	371	11.3	34.3	6400	1	0	52	40	7	43.6	34	30	9.4	0.86	12.2	1.1		
21	Before	469	15.2	44.2	6800						20.5	26	18	5.8					
	After	494	15.8	46.2	7200						23.0	33	24	5.8					
22	Before	517	16.5	48.1	7500						14.1	26	30	4.6	0.6	19	1.0		
	After	516	16.3	47.3	8200						15.0	22	21	4.1	0.6	18	1.1		

(Table 8) をみると、感染性粉瘤 6 例では 2 例が著効、2 例が有効、2 例が無効であった。創感染 3 例では著効 1、有効 2 であった。蜂巣炎 2 例は著効 1、有効 1、癰 2 例は有効 1、やや有効 1、肛門膿瘍 2 例は有効であった。20 例中著効 4 例、有効 12 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効以上の有効率は 80% であった。分離菌別臨床効果については (Table 9) に示した。また、分離菌別細菌学的効果については (Table 10) に示したが、*Staphylococcus* spp. では菌消失率は 100%、その他の球菌でも 100%、グラム陰性桿菌でも 100% であった。副作用については 1 例に中等度の下痢があったが、その他に重篤な副作用は認められなかった。14 症例について本剤投与前後の臨床検査を検討した (Table 11) が、とくに強い変化を示したものはなかった。

3. 考 察

CTM-HE は注射用セファロsporin cefotiam のエステル化、とくに 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 基によるエステル化により、消化管吸収性が改善されたものである。CTM-HE (2HCl) は経口投与で消化管より吸収され、同時にエステル部分の加水分解により血中では cefotiam として存在し、抗菌活性を発揮するとされている。したがって cefotiam について臨床分離保存菌に対する抗菌力を MIC 測定により検討するとともに、外科皮膚軟部組織感染症 22 症例に本剤を投与しその臨床的有用性および安全性について検討した。原液および 100 倍希釈菌液接種で行ったが、*Staphylococcus coagulase* 陽性菌、陰性菌、*E. coli* ではあまり強い接種菌量の影響は認められなかったが、*K. pneumoniae* および *B. fragilis* ではかなり強い影響を受けている。*Staphylococcus coagulase* 陽性菌では原液接種 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ に二峰性に分布、希釈液接種では 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ に二峰性に分布し、ABPC より若干狭い MIC 分布で、抗菌力はやや良好であった。*Staphylococcus coagulase* 陰性菌では原液接種で 0.4 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に、希釈液接種では 0.4 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。LCM、CLDM に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌にも強い抗菌力を示した。*E. faecalis* は原液接種で総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、100 倍希釈液接種でも 1 株のみが 50 $\mu\text{g/ml}$ で、他は総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*E. coli* では原液接種で 0.1 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し

たが、1 株を除いて他は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また希釈液接種でも 0.05 から 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPC、CEX、CCL、MINO などより優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae は原液接種で 0.2 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、希釈液接種では 0.1 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布、peak 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは検索した他剤 ABPC、CEX、CCL、MINO などより優れ、NFLX、OFLX よりは劣る成績であった。*B. fragilis* では原液接種で 100 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、希釈液接種でも 25 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。以上より、臨床上 *Staphylococcus coagulase* 陽性菌、陰性菌にはかなりの効果が期待されるが、*E. faecalis* には期待できない。また、*E. coli*、*K. pneumoniae* には効果を期待できるが、*B. fragilis* には期待できない。

外科皮膚軟部組織感染症 22 例に本剤を使用した。疾患の内訳は感染性粉瘤 8 例、創感染 3 例、蜂巣炎 2 例、癰 2 例、肛門膿瘍 2 例、その他 5 例であった。22 例中 2 例が感染予防投与であったため、20 例について臨床効果を検討した。感染性粉瘤の 2 例が無効、瘰癧および癰の各 1 例がやや有効で他の 16 例が有効以上で 80% の有効率であった。菌種別の細菌学的効果ではグラム陽性球菌に 100% の高い有効率が得られた。副作用については 1 例に中等度の下痢があったが、14 症例の本剤投与前後の臨床検査値には異常を認めなかった。

以上より本剤は外科皮膚軟部組織感染症に有用な薬剤であるといえよう。

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* 40 (1) : 81~90, 1987
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29(1) : 76~79, 1981
- 3) 嫌気性 MIC 測定法検討委員会菌感染症研究会 (小酒井望, 上野一恵, 五島瑳智子, 三橋 進, 中山一誠, 島田 馨, 玉井健三, 小栗豊子): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL,
A NEW ORAL CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC, IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETOMI IWAI, MASASHI FUJII, TAKESHI SATO, KANEAKI MATSUSHITA,
MASAHIKO KUNIMATSU, AKIRA HORIKAWA,
HISASHI FURUHATA, TOORU NISHIKAWA, KOUMEI KATO,
YOSHIAKI CHISHIMA, IZUMI SATO, HIROKO SAKAI and TAKASHI SAKABE

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon, University,
30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

REI ANRAKU

Department of Surgery, Nihon Tsuun Tokyo Hospital, Tokyo

MASAMU KAJIWARA

Department of Surgery, Itakura Hospital, Funahashi

MIKIHIRO TOMINAGA TAKASHI OOSAWA

Department of Surgery, Higashi-Matsuyama City Hospital, Higashi-Matsuyama

We performed basic and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephalosporin, and obtained the following results.

Antibacterial activity of CTM-HE against clinical isolates was compared with those of ampicillin (ABPC), cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX) and ofloxacin (OFLX). MICs of cefotiam hexetil were determined against clinical isolates of coagulase-positive and-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Bacteroides fragilis*. The drug showed good activity against staphylococci, but less so against *E. faecalis*. It also demonstrated excellent activity against *E. coli*, good activity against *K. pneumoniae*, but less against *B. fragilis*. In the clinical study, cefotiam hexetil was administered to 20 patients with infections mainly of the skin and soft tissue. Clinical response was good enough in 16 cases (80.0%) and poor in 4. No serious side effects were noted except one case of diarrhea.