

## 外科領域における Cefotiam hexetil の 臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野 章

真下啓二・保里恵一

名古屋市立大学医学部第1外科\*

吉見 治・石川 周

東海通信病院外科

岩井昭彦・水野裕支・早川哲史

知多厚生病院外科

橋本 俊

高浜市立病院外科

Cefotiam (CTM) のエステル誘導体として新しく開発された経口セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行い次の結果をえた。

1) 抗菌力：本剤の活性型である CTM は外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) のピーク値はそれぞれ 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり, cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) より優れているが, *K. pneumoniae* に対しては cefixime (CFIX) がさらに良好な抗菌力を示した。

2) 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とした 15 例に本剤を使用した。著効 5 例, 有効 8 例, やや有効 2 例であり, 有効率 86.7% であった。副作用は軟便の 1 例があり, 臨床検査値異常は認めなかった。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, cefotiam (CTM) の 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 基によるエステル誘導体である (Fig. 1)。CTM は経口投与ではほとんど吸収されないが, 本剤は経口投与により消化管より吸収され, 同時にエステル部分が加水分解をうけ,

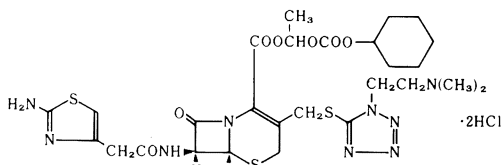


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

血中では CTM として存在し, その抗菌活性を發揮する。CTM の抗菌作用についてはすでに多くの報告があるが, *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌および *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性桿菌にも抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

また, すでに施行された本剤の急性, 亜急性, 慢性の毒性試験, 変異原性試験, 一般薬理試験および臨床第一相試験において, いずれも問題点は指摘されなかった。

今回, われわれは本剤の提供を受け, 外科領域における本剤の有効性, 安全性について検討を行ったので報告する。

## I. 方 法

1) 抗菌力：病巣より分離された *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* について、本剤の活性型である CTM の MIC を測定した。また、amoxicillin (AMPC)<sup>2)</sup>, cefaclor (CCL)<sup>3)</sup>, cefixime (CFIX)<sup>4)</sup> における MIC も同時に測定し、比較検討した。その測定は MIC 2000 システムを用いたマイクロブイヨン希釈法により行い、接種菌量は  $10^6$  個/ml とした。

2) 臨床的検討：皮膚軟部組織感染症を中心に昭和 61 年 9 月から昭和 62 年 1 月に名古屋市立大学医学部第 1 外科およびその関連施設を受診した 15 例に CTM-HE を投与し、その臨床効果、有用性、安全性について検討した。本剤の投与方法は、1 回 200 mg、1 日 3 回食後投与を原則とした。

臨床効果の判定は、教室の効果判定基準に従って行った。すなわち、著効とは治療開始前の全症状の 2/3 以上が 3 日以内に消失した場合（ただし白血球数が 1 週間以内に正常化しないものを除く）、有効とは治療開始前の全症状の 2/3 以上が 5 日以内に消失した場合、やや有効とは治療開始前の全症状の 1/2

以上が 7 日以内に消失した場合、無効とは上記以外で判定不能例を除いたもの、判定不能とは他の抗菌剤の併用などで臨床効果が判定できないものとした。なお、切開などの外科的処置の有無は判定に考慮しなかった。

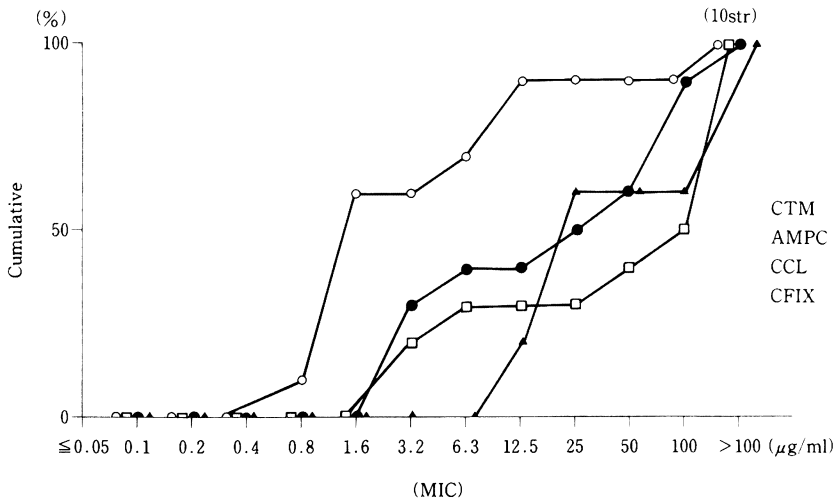
安全性に関しては、本剤投与による自他覚的副作用の有無を検討し、さらに可能な範囲で本剤投与前後の臨床検査値の変動についても検討した。

なお、本剤投与前後に細菌学的検索を行い、その消長を検討した。

## II. 成 績

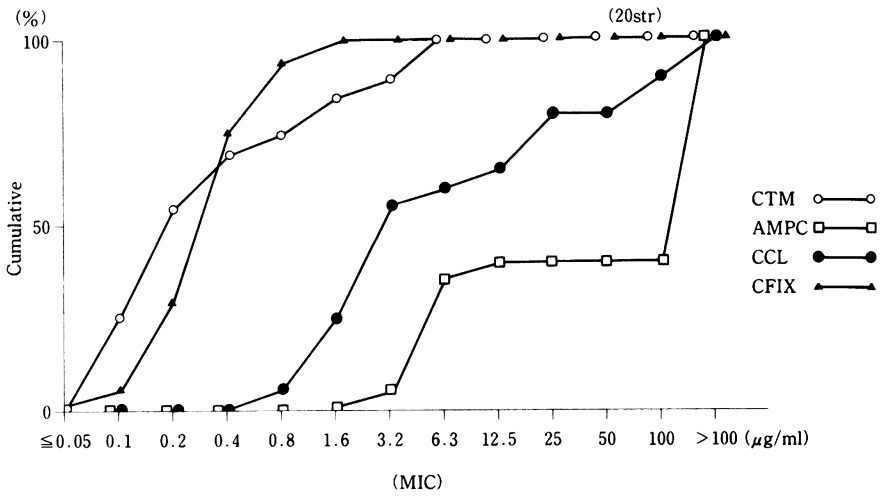
1) 抗菌力：*S. aureus* 10 株 (Fig. 2) に対しては、CTM は 4 剤の中で最も良好な MIC を示し、そのピーク値は  $1.6 \mu\text{g/ml}$  で  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株は 10 株中 1 株のみであった。AMPC, CCL, CFIX の MIC は CTM と比較し、それぞれ 6 管、4 管、4 管程度大きな値を示した。

*E. coli* 20 株 (Fig. 3) では、CTM の MIC は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  から  $6.3 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。CFIX の MIC 分布は  $0.1 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$  の間にあり、ピークは  $0.4 \mu\text{g/ml}$  であった。



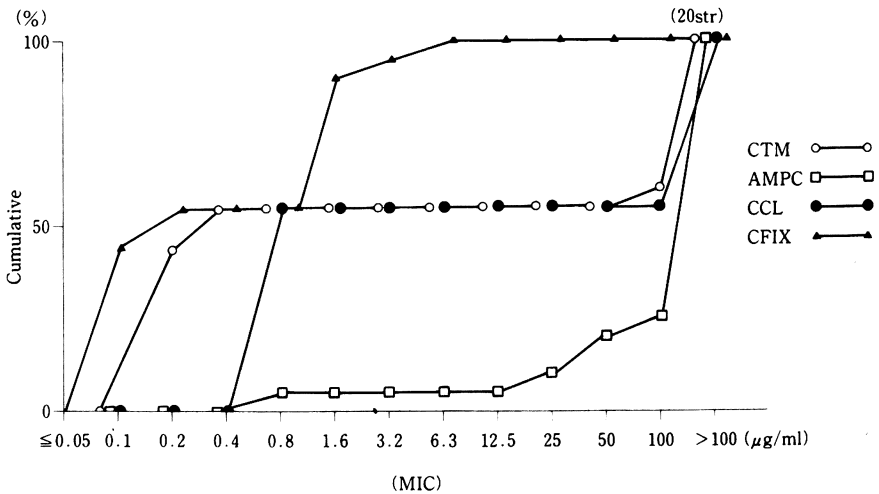
CTM	0	0	0	0	1	5	0	1	2	0	0	0	1
AMPC	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	5
CCL	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	3	1
CFIX	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	4

Fig. 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus*  
CTM: cefotiam, AMPC: amoxicillin, CCL: cefaclor, CFIX: cefixime



CTM	0	5	6	3	1	2	1	2	0	0	0	0
AMPC	0	0	0	0	0	0	1	6	1	0	0	12
CCL	0	0	0	0	1	4	6	1	1	3	0	2
CFIX	0	1	5	9	4	1	0	0	0	0	0	0

Fig. 3 Susceptibility of *Escherichia coli*  
 CTM : cefotiam, AMPC : amoxicillin, CCL : cefaclor, CFIX : cefixime



CTM	0	0	9	2	0	0	0	0	0	0	0	1	8
AMPC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	15
CCL	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	9
CFIX	6	3	2	0	0	7	1	1	0	0	0	0	0

Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*  
 CTM : cefotiam, AMPC : amoxicillin, CCL : cefaclor, CFIX : cefixime

Table 1-1 Clinical result of cefotiam hexetil

No.	Sex・Age	Diagnosis (Region)	Severity	Underlying and complicated disease	Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) [ $10^8$ cells/ml]	Treatment		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
							(mg $\times$ times $\times$ days)	(g)				
1	F・56	Furuncle (L-back)	Severe	(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	100 $\times$ 3 $\times$ 4	1.2	Persisted	Good	(-)	Incision
2	M・29	Furuncle (Buttock)	Mild	(-)	CNS*	0.2	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	Persisted	Good	(-)	Incision
3	F・37	Furuncle (L-hand)	Mild	Lymphangitis	<i>S. aureus</i>	0.39	400 $\times$ 3 $\times$ 3	3.2	Unknown	Excellent	(-)	Incision
4	F・26	Furuncle (L-breast)	Mild	(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	400 $\times$ 3 $\times$ 7	8.4	Unknown	Good	(-)	Incision
5	F・43	Carbuncle (R-armpit)	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	12.5	400 $\times$ 3 $\times$ 7	8.4	Unknown	Fair	(-)	Incision
6	M・39	Infected atheroma (L-auricle)	Moderate	(-)	<i>S. capitis Bacteroides sp P. prevotii</i>		200 $\times$ 3 $\times$ 5	3.0	Unknown	Good	Stools loose	Incision
7	M・36	Infected atheroma (R-upper arm)	Severe	(-)	Anaerobic GPB	0.39	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Unknown	Fair	(-)	Incision
8	M・55	Infected atheroma (Face)	Moderate	(-)	CNS*	0.2	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	Incision

\* CNS : Coagulase negative staphylococci

Table 1-2 Clinical result of cefotiam hexetil

No.	Sex • Age	Diagnosis (Region)	Severity	Underlying and complicated disease	Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) [ $10^6$ cells/ml]	Treatment		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
							(mg $\times$ times $\times$ days)	(g)				
9	F • 18	Infected atheroma (R-arpmit)	Moderate	(-)	CNS*	0.39	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	Incision
10	F • 38	Subcutaneous abscess (Buttock)	Mild	Breast cancer	<i>S. aureus</i>	0.78	100 $\times$ 3 $\times$ 5	1.5	Eradicated	Excellent	(-)	Incision
11	F • 19	Subcutaneous abscess (L-leg)	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	25	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Persisted	Good	(-)	Incision
12	F • 33	Subcutaneous abscess (L-arpmit)	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	Incision
13	M • 69	Subcutaneous abscess (Buttock)	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>	0.2	200 $\times$ 3 $\times$ 15	9.0	Eradicated	Good	(-)	Incision
14	M • 38	Periproctal abscess	Moderate	(-)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.1 > 100	200 $\times$ 3 $\times$ 8	4.8	Eradicated	Good	(-)	Incision
15	F • 50	Wound infection (Abdomen)	Moderate	After appendectomy with localized peritonitis	<i>P. vulgaris</i> CNS*	12.5 0.1	200 $\times$ 3 $\times$ 14	8.4	Eradicated	Good	(-)	Incision

\* CNS: Coagulase negative staphylococci

Table 2 Clinical response of cefotiam hexetil

Clinical response					Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Infection					
Furuncle	1	3			4/4 (100)
Infected atheroma	2	1	1		3/4 (75.0)
Subcutaneous abscess	2	2			4/4 (100)
Periproctal abscess		1			1/1
Carbuncle			1		0/1
Wound infection		1			1/1
Total	5	8	2		13/15 (86.7)

Table 3 Bacteriological response of cefotiam hexetil

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated (Eradication rate %)	Persisted	Unknown
GPC	<i>S. aureus</i>	8	3 (60.0)	2	3
	<i>S. capitis</i>	1			1
	CNS*	4	3 (75.0)	1	
	Subtotal	13	6 (66.7)	3	4
GNR	<i>E. coli</i>	1	1		
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
	Subtotal	3	3 (100)		
Anaerobes		3			3
Total		19	9 (75.0)	3	7

\* CNS: Coagulase negative staphylococci

CCL は CTM に比べ 4 管劣る MIC を示した。AMPC では二峰性のカーブを示し、過半数は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株であった。

*K. pneumoniae* 20 株 (Fig. 4) に対する CTM の MIC カーブは二峰性を呈し、感受性株のピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であるが、9 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。CFIX も二峰性であるが、全株が 6.3  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。CCL でも二峰性を呈し、11 株は 0.8  $\mu\text{g/ml}$  で、残る 9 株は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。AMPC の抗菌力は 4 剤の内では最も劣っていた。

2) 臨床使用成績: 皮膚軟部組織感染症を中心とした 15 例に対し本剤を使用し効果判定を行った。年齢は 18 歳から 69 歳、平均 39.1 歳、男女比は 6:9 であった。

疾患別に見ると、癰、感染性粉瘤、皮下膿瘍が各 4 例ずつ、肛門周囲膿瘍、癰、創感染が各 1 例ずつであった。

薬剤の投与方法としては、1 回 200 mg、1 日 3 回が 9 例と最も多く、1 回 100 mg、1 日 3 回および 1 回 400 mg、1 日 3 回が各 3 例であった。投与日数は 3 日

から 15 日平均 7.3 日、総投与量は 1.2 g から 9.0 g 平均 4.7 g となっている。なお、15 例全例に対し外科的処置として切開を施行した。

Table 1 の No. 1 から 4 は癰の 4 例である。その臨床効果は著効 1 例、有効 3 例で、投与前には *S. aureus* が 3 株、coagulase negative staphylococcus (CNS) が 1 株分離されたが、細菌学的効果は MIC が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、0.2  $\mu\text{g/ml}$  であるにもかかわらず存続した 2 例と不明の 2 例であった。No. 5 は癰の 1 例である。MIC では軽度の耐性を示す *S. aureus* が分離され、臨床効果はやや有効であった。No. 6 から No. 9 にかけては感染性粉瘤の 4 例を示した。CNS 2 株、*Staphylococcus capitis*、*Bacteroides* sp.、*Peptostreptococcus prevotii*、Anaerobic GPB が各 1 株ずつ分離され、細菌学的には消失 2 例、不明 2 例、そして臨床効果は著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例であった。皮下膿瘍の 4 例は No. 10 から No. 13 に示した。全例で *S. aureus* が分離され、細菌学的には 3 例が消失し、MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  を示した 1 例で存続した。臨床効果は著効 2 例、有効 2 例であった。No. 14 は肛門周囲膿瘍の 1 例である。*E.*

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)				Plat. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urine	
					Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.								Mono.	Protein
1	B 430 A 455	12.8 13.3	38.2 40.4	5900 4000	76 64	0 0	0 0	12 26	12 10	23.9 30.6	16 19	119 108	0.7 0.8	12.0	0.8	-	-
2	B 486 A 478	14.3 14.0	42.7 42.1	10000 6900	50 44	0 0	0 0	42 54	8 2	21.5 24.2	15 24	72	0.4 0.6	18.0 16.0	1.0 1.0	-	-
4	B 456 A 433	12.1 11.6	36.6 34.8	7600 5900	72 55	0 0	0 0	27 39	1 4	26.3 31.8	12 15	236 215	0.6 0.3	14.7 15.1	0.6 0.6	+	-
5	B 359 A 328	10.6 10.0	30.9 28.4	5000 5200	60 56	1 1	1 1	36 41	2 1	23.2 30.7	17 14	150 160	0.9 0.8	10.5 13.7	0.4 0.6	-	-
6	B 560 A 545	17.0 16.6	49.8 47.6	8400 5400	83 59	1 1	0 0	14 38	2 2	27.0 30.0	23 25	7.9* 7.5*	0.8 0.5	10.0 10.0	1.2 0.6	-	-
7	B 437 A 460	13.5 13.8	40.4 42.7	10100 7000	70 50	2 2	0 0	24 44	4 4	27.5 32.2	21 22	105 84	0.4 0.3	14.0 14.0	0.9 1.0	-	-
8	B 397 A 379	14.0 13.3	42.0 39.0	9500 5400	66 47	2 0	0 0	31 50	1 3	15.0 17.0	36 33	123 114	0.4 0.5	16.6 18.6	0.9 0.9	-	-
9	B 373 A 406	11.9 12.3	33.0 37.0	5300 3900	73 45	0 0	0 1	25 46	2 8	20.0 22.0	26 21	92 95	0.3 0.2	8.7 10.9	0.6 0.8	-	-
10	B 419 A 434	11.1 12.1	33.6 35.4	2300 3400	28 38	4 0	0 3	66 48	2 11	23.0 20.0	14	4.2*	0.4	10.0	0.8	-	-
11	B 426 A 436	13.0 13.0	39.0 38.0	8200 7100	72 75	0 2	0 0	28 20	0 3	16.0 25.0	14 22	116 124	0.5 0.2	10.8 10.5	0.7 0.6	-	-
12	B 341 A 380	10.2 10.7	32.0 35.0	4300 5500	58 67	0 0	0 0	41 30	1 3	13.0 12.0	21 23	7 141	0.4 0.8	10.7 14.1	0.6 0.7	-	-
13	B 426 A 414	13.6 13.3	40.0 39.0	10400 5900	76 59	0 0	0 0	22 41	2 0	16.0 15.0	29 29	135 146	0.3 0.3	20.3 14.7	0.8 0.9	-	-
14	B 527 A 553	15.7 16.4	46.2 50.1	8200 8600	63 61	0 4	6 4	27 27	4 2	22.0 26.0	19 19	5.3* 5.8*	0.6 0.7	13.0 12.0	1.0 0.9	-	-
15	B 454 A 408	13.3 11.7	38.0 36.0	5700 5000	60 28	6 3	0 0	31 68	3 1	31.0 20.0	23 26	227 117	0.2 0.2	13.0 12.3	0.6 0.7	-	-

B: Before A: After \* : KA

*coli*, *Pseudomonas aeruginosa* が分離され後者は耐性であるが、ドレナージの効果もあって菌は消失し、臨床的には有効であった。創感染の1例は No. 15 に示した。虫垂炎術後の症例で *Proteus vulgaris* と CNS が分離され、菌は消失し、臨床的にも有効であった。

以上15例の臨床効果をまとめると Table 2のごとくとなる。有効以上の有効率を見ると、癰、皮下膿瘍では100%、感染性粉瘤では75%などとなり、全体では著効5例、有効8例、やや有効2例で有効率86.7%であった。

細菌学的検索では *S. aureus* を主とする好気性のグラム陽性球菌が13株分離され消失率は66.7%であった。グラム陰性桿菌は3株のみだがすべて消失した。全体では19株中消失9株、存続3株、不明7株で消失率75%であった (Table 3)。また、症例単位でみた菌の消失率では10例中7例 (70%) であった。

副作用と臨床検査値の異常について検討すると、副作用では No. 6 の1例において軽度の軟便を認めた。これは本剤の投与中止により軽快したため、本剤との関連が強く疑われた。一方、臨床検査値異常については本剤の投与との関連が推察されるものは1例も認めなかった (Table 4)。

### III. 考 案

CTM のエステル誘導体として新しく開発された CTM-HE について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

まず、抗菌力では外科病巣分離の3菌種に対する MIC を測定した。*S. aureus* のピークは  $1.6 \mu\text{g/ml}$  で、1株の高度耐性を除きすべて  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の

MIC を示した。*E. coli* においてはピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にあり、全株が  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。*K. pneumoniae* では二峰性を呈し、約半数の9株は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示し、のこる11株中では MIC のピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。

次に、臨床使用成績では皮膚軟部組織感染症を主とした15例に本剤を投与した。著効5例、有効8例、やや有効2例で有効以上の有効率は86.7%、菌株単位での菌消失率では75%、症例単位では70%であった。副作用では本剤投与によると思われる軽度の軟便が1例に認められたが、臨床検査値の異常は認めなかった。

以上の結果より、CTM-HE は従来の経口セフェムあるいはペニシリン系抗生物質よりも強い抗菌力と幅の広い抗菌スペクトルを持ち、皮膚軟部組織感染症をはじめとした外科的感染症に対して有効性、安全性および有用性が認められたものと考えられる。

### 文 献

- 1) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における cefotiam (SCE-963) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 427~433, 1979
- 2) 柴田清人, 伊藤忠夫, 藤井修照, 品川長夫, 村松泰, 鈴木芳太郎: 外科領域における Amoxycillin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 21: 1611~1617, 1973
- 3) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 土井孝司, 石川周, 高岡哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 外科領域における Cefaclor の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7): 495~502, 1979
- 4) 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 FK 207. 横浜, 1984



## CEFOTIAM HEXETIL IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO,  
KEIJI MASHITA and KEIICHI HORI

First Department of Surgery, School of Medicine,  
Nagoya City University, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

OSAMU YOSHIMI and SHU ISHIKAWA  
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital, Nagoya

AKIHIKO IWAI, HIROSHI MIZUNO and TETSUSHI HAYAKAWA  
Department of Surgery, Chita Kohsei Hospital, Chita-gun, Aichi

TAKASHI HASHIMOTO  
Department of Surgery, Takahama City Hospital, Takahama

We performed basic and clinical studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephalosporin pro-drug of cefotiam (CTM) in the surgical field.

The results are as follows:

1) Antibacterial activity: MICs of CTM were determined for three clinical isolates: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Peak values were 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 0.2  $\mu\text{g/ml}$  and 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. These values surpassed those of cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC) against the same organisms. However, cefotiam hexetil was not shown to be better than cefixime (CFIX) against *K. pneumoniae*.

2) Clinical results: cefotiam hexetil was used in treating 15 patients with soft tissue infections. Results were excellent in 5 cases, good in 8 and fair in 2. The efficacy rate was 86.7%. Adverse reactions were observed in only 1 case, and clinical laboratory tests revealed no abnormalities.