

耳鼻咽喉科感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的検討

池田勝久・新川秀一・高坂知節

東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

耳鼻咽喉科領域における急性、慢性および慢性の急性増悪感染症を有する 16 例の患者を対象に新規経口用セファロsporin系抗生物質 cefotiam hexetil (CTM-HE) の臨床的検討を行い、以下に示す結果を得た。

1) 臨床効果は著効 7 例 (43.8%), 有効 7 例 (43.8%), やや有効 1 例 (6.3%), 無効 1 例 (6.3%) で、有効率 87.5%であった。

2) いずれの症例においても副作用は認められなかった。

3) 以上の結果より、CTM-HE は耳鼻咽喉科感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床検討, 中耳炎, 副鼻腔炎

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品工業株式会社中央研究所にて合成された注射用セファロsporin cefotiam のエステル化, 特に 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl 基によるエステル化により, 消化管吸収性を向上させた内服薬である (Fig. 1)。本剤は実験

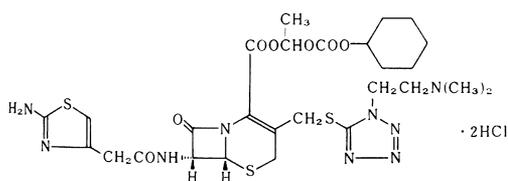


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

動物における各種感染防御および治療実験において従来の経口セファロsporinより強い効果を示したり。今回、耳鼻咽喉科領域の各種感染症に本剤を投与し、その臨床効果、細菌学的効果および安全性を調べ、その有用性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は昭和 61 年 9 月から昭和 61 年 11 月までの 3 カ月間に東北大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の外來を受診した男性 5 例, 女性 11 例の合計 16 症例である。疾患の内訳は急性中耳炎 1 例, 慢性中耳炎 2 例, 慢性中耳炎急性増悪症 3 例, 慢性副鼻腔炎 2 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症 3 例, 慢性扁桃炎急性増悪症 1 例, 耳癬 2 例, その他 2 例であった。年齢は 20~69 歳であった。重症度別の症例を Table 1 に示した。

2. 薬剤投与方法

患者の了解のもとに、CTM-HE を症状に応じて次のとおり投与した。5 症例には 1 回 100 mg, 1 日 3 回毎食後, 300 mg/日を, 11 症例には 1 回 200 mg, 1 日 3 回毎食後, 600 mg/日を 6~14 日間単独投与した。

3. 臨床効果判定

本剤投与前後に、自覚症状として耳痛, 咽頭痛, 嚥下痛その他の疼痛, 耳閉感を, 他覚症状として分泌物の量, 性状, 局所の発赤, 腫脹, 膿苔などを観察し, 高度, 中等度, 軽度, なしの 4 段階で記載し

Table 1 Diagnosis and severity of diseases

Diagnosis		Severity			Total
		Mild	Moderate	Severe	
Otitis media	Acute		1		1
	Chronic		2		2
	Chronic, acute exacerbation		1	2	3
Paranasal sinusitis	Chronic	1	1		2
	Chronic, acute exacerbation		3		3
Tonsillitis	Chronic, acute exacerbation		1		1
Otofuruncle	Acute		2		2
Others	Acute		2		2
Total		1	13	2	16

て、それらの総合評価によって、著効、有効、やや有効、無効、判定不能に分類した。

4. 細菌学的検査と効果判定

本試験の細菌学的検査は投与開始時、また可能な場合は投与終了時にも検体を採取し、輸送用培地〔シードスワブ1号(栄研)またはTCSポーター(クリニカルサプライ)]に接種後、東京総合臨床検査センター研究部へ送付し実施した。最小発育阻止濃度(MIC)は日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量は 10^6 cells/mlで測定した。細菌学的効果は、起炎菌の消長により、下記の3分類によって判定した。

- ① 消失：起炎菌(推定を含む)が消失したもの。
- ② 不変：起炎菌(推定を含む)の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの。
- ③ 不明：起炎菌が不明のもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの。

5. 有用性の判定

臨床効果、細菌学的効果、安全性を総合的に考慮して、きわめて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくない、判定不能の6分類で判定した。

II. 結 果

個々の症例について患者の背景因子、疾患名、1日投与量、分離菌名と菌量、MIC、細菌学的効果、臨床効果、有用性、副作用について一覧表に示した(Table 2)。

1. 臨床効果

疾患別臨床効果をまとめてTable 3に示した。中耳炎6例中著効3例、有効1例、やや有効1例、無効1例で、慢性中耳炎急性増悪症において有効率はやや落ちたものの、中耳炎全体では66.7%であった。副鼻腔炎5例中有効5例と100%の効果を示し、扁桃炎、癩などの急性炎症も有効以上はいずれも100%であった。全体では有効以上87.5%と高い効果を示した。

投与量別にみるとTable 4に示すように1日300mg投与では100%の有効以上で、600mg投与では81.8%の有効以上であった。

2. 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果をTable 5に示した。細菌学的効果を判定し得た8症例については、全例(100%)において消失が認められた。

分離菌別臨床効果をTable 6に示した。*Staphylococcus aureus* 5例、coagulase negative staphylococci 3例、*Micrococcus* sp. 1例、*Klebsiella oxytoca* 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 3例、混合感染1例であり、その内、*P. aeruginosa* 分離例では33.3%の有効率であったが、他の菌では100%の有効率であった。

全体では85.7%の有効率であった。

3. 副作用

副作用は自覚的、臨床検査上も全例に認めなかった。

4. 有用性

以上を、統合的に評価し、きわめて有用7例、有

Table 2-1 Clinical summary of cefotiam hexetil

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (complication)	Treatment			Organism Before ↓ After	MIC: 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)				Response		Usefulness	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)		Cefotiam	Cefaclor	Cephalexin	Bacterio- logical	Clinical			
1	K.O.	46 F	Acute otitis media (Hypertension)	100×3	8	2.4	Not done ↓ Not done					Unknown	Excellent	Very useful	—
2	M.S.	69 F	Chronic otitis media (Hypertension)	100×3	6	1.8	<i>Micrococcus</i> sp.(+) ↓ Not done	≤0.1	≤0.1	≤0.1		Unknown	Good	Useful	—
3	K.H.	42 F	Chronic otitis media	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (#) ↓ —	0.39	3.13	3.13		Eradicated	Excellent	Very useful	—
4	N.T.	48 M	Chronic otitis media acute exacerbation	200×3	6	3.6	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Not done	>100	>100	>100		Unknown	Poor	Unuseful	—
5	M.T.	36 F	Chronic otitis media acute exacerbation	200×3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Not done	>100	>100	>100		Unknown	Fair	Fairly useful	—
6	T.S.	34 F	Chronic otitis media acute exacerbation	200×3	14	8.4	<i>S. aureus</i> (#) ↓ —	0.39	3.13	3.13		Eradicated	Excellent	Very useful	—
7	R.H.	40 F	Chronic paranasal sinusitis	200×3	6	3.6	<i>S. aureus</i> (+) ↓ —	0.2	1.56	3.13		Eradicated	Good	Useful	—
8	T.U.	22 M	Chronic paranasal sinusitis	200×3	13	7.8	<i>C. N. S.*</i> (+) ↓ —	0.2	0.39	0.78		Eradicated	Good	Useful	—

*Coagulase negative staphylococci

Table 2-2 Clinical summary of cefotiam hexetil

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Treatment			Organism Before ↓ After	MIC : 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)			Response		Usefulness	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)	Total (g)		Cefotiam	Cefaclor	Cephalexin	Bacterio- logical	Clinical		
9	K.F.	21 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	200×3	6	3.6	C. N. S.* (+) ↓ —	0.2	0.78	1.56	Eradicated	Good	Useful	—
10	T.K.	57 F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	200×3	6	3.6	<i>E. aerogenes</i> (#) <i>S. aureus</i> (#) <i>S. pyogenes</i> (#) ↓ Not done	3.13 0.2 ≤0.1	100 0.39 0.2	>100 ≤0.1 0.78	Unknown	Good	Useful	—
11	T.K.	63 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (#) ↓ Not done	0.39	3.13	3.13	Unknown	Good	Useful	—
12	Y.Y.	20 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	100×3	7	2.1	Normal flora ↓ Not done				Unknown	Excellent	Very useful	—
13	E.S.	22 F	Acute otofuruncle	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (+) ↓ —	0.78	3.13	3.13	Eradicated	Excellent	Very useful	—
14	E.S.	20 F	Acute otofuruncle, Chronic otitis media acute exacerbation	100×3	13	3.9	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Not done	>100	>100	>100	Unknown	Good	Useful	—
15	K.I.	30 M	Acute rhinitis	200×3	7	4.2	C. N. S.* (+) ↓ —	0.78	6.25	25	Eradicated	Excellent	Very useful	—
16	K.T.	43 F	Acute myringitis	200×3	7	4.2	<i>K. oxytoca</i> (#) ↓ —	0.2	1.56	6.25	Eradicated	Excellent	Very useful	—

*Coagulase negative staphylococci

Table 3 Clinical evaluation classified by diagnoses

Diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	1				1	1/1 (100)
	Chronic	1	1			2	2/2 (100)
	Chronic, acute exacerbation	1		1	1	3	1/3 (33.3)
	Sub total	3	1	1	1	6	4/6 (66.7)
Paranasal sinusitis	Chronic		2			2	2/2 (100)
	Chronic, acute exacerbation		3			3	3/3 (100)
	Sub total		5			5	5/5 (100)
Tonsillitis	Chronic, acute exacerbation	1				1	1/1 (100)
Otofuruncle	Acute	1	1			2	2/2 (100)
Others	Acute	2				2	2/2 (100)
Total		7	7	1	1	16	14/16(87.5)

Table 4 Clinical evaluation classified by dosages per day

Diagnosis		Efficacy rate (%)		
		300 mg	600 mg	Total
Otitis media	Acute	1/1(100)		1/1 (100)
	Chronic	1/1(100)	3/3 (100)	4/4 (100)
Paranasal sinusitis	Chronic, acute exacerbation		4/6 (66.7)	4/6 (66.7)
Tonsillitis	Chronic, acute exacerbation	1/1(100)		1/1 (100)
Others	Acute	2/2(100)	2/2 (100)	4/4 (100)
Total		5/5(100)	9/11(81.8)	14/16(87.5)

Table 5 Bacteriological evaluation classified by organisms

Organism		No. of cases	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	
Single infection	G(+)	<i>S. aureus</i>	5	4		1	4/4(100)
		C. N. S.*	3	3			3/3(100)
		<i>Micrococcus</i> sp.	1			1	
		Sub total	9	7		2	7/7(100)
Single infection	G(-)	<i>K. oxytoca</i>	1	1			1/1(100)
		<i>P. aeruginosa</i>	3			3	
		Sub total	4	1		3	1/1(100)
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + others	1			1		
Total		14	8		6	8/8(100)	

*Coagulase negative staphylococci

Table 6 Clinical evaluation classified by organisms

		Organism	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	G(+)	<i>S. aureus</i>	5	3	2			5/5 (100)
		C. N. S.*	3	1	2			3/3 (100)
		<i>Micrococcus</i> sp.	1		1			1/1 (100)
		Sub total	9	4	5			9/9 (100)
	G(-)	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1 (100)
<i>P. aeruginosa</i>		3		1	1	1	1/3 (33.3)	
Sub total		4	1	1	1	1	2/4 (50.0)	
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + others		1		1			1/1 (100)
	Unknown		2	2				2/2 (100)
Total			16	7	7	1	1	12/14 (85.7)

*Coagulase negative staphylococci

用7例, やや有用1例, 有用とは思わない1例で, 有用以上は16例中14例(87.5%)であった。

III. 考 察

CTM-HE は広域性注射用セファロスポリンの cefotiam (CTM) をエステル化し, 経口投与により消化管より吸収されて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 となり血中に移行する。本薬の毒性試験, 一般薬理試験, 臨床第一相試験ならびに一般臨床試験によって, すでにその有用性, 安全性の検討がなされた^{1), 3-5)}。今回, 耳鼻咽喉科領域の急性と慢性炎症, 慢性炎症急性増悪症の16症例を対象とし, CTM-HE の1日300~600 mg 投与における臨床治験を試みたところ, 副作用は認めず, *P. aeruginosa* が検出された慢性中耳炎急性増悪症2例で, 臨床的效果が劣った以外は16例中14例(87.5%)と高い有効

性を示した。以上より, 本剤は耳鼻咽喉科領域の急性, 慢性炎症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

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 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~97, 1981
- 3) 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
- 4) 熊澤浄一, 守殿貞夫: SCE-2174 の泌尿器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232, 盛岡, 1987
- 5) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外科系領域における評価。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題233, 盛岡, 1987

CEFOTIAM HAXETIL IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

KATSUHISA IKEDA, HIDEICHI SHINKAWA

and TOMONORI TAKASAKA

Department of Otolaryngology, School of Medicine,
Tohoku University, 1-1 Seiryō-cho, Sendai 980, Japan

We performed a clinical study of cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephalosporin antibiotic, in 16 patients with acute and chronic infections, and exacerbation of chronic infections in the otorhinolaryngological field. The following results were obtained.

1) The effect of the antibiotic was excellent in 7 patients (43.8%), good in 7 (43.8%), fair in 1 (6.3%), poor in 1 (6.3%), and successful results were observed in 87.5% of the cases treated.

2) No side effects were noted in any case.

3) These results demonstrated CTM-HE to be useful in the treatment of otorhinolaryngological infections.