

Cefotiam hexetil の耳鼻咽喉科領域における臨床的研究

藤巻 豊*・河村正三
順天堂大学耳鼻咽喉科学教室*
(†葛南病院耳鼻咽喉科)

渡辺 洋
武谷病院耳鼻咽喉科

板橋隆嗣
江東病院耳鼻咽喉科

Cefotiam hexetil (CTM-HE) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を臨床的に検討した。

- (1) CTM-HE を 1 回 200 mg, 1 日 3 回食後経口投与した。
- (2) 急性扁桃炎 17 例, 慢性扁桃炎急性増悪 1 例, 急性化膿性中耳炎 4 例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪 8 例, 副鼻腔炎 7 例の合計 37 例に CTM-HE を投与した。
- (3) 臨床効果は, 急性扁桃炎: 94.1%, 慢性扁桃炎急性増悪: 100%, 急性化膿性中耳炎: 100%, 慢性化膿性中耳炎急性増悪: 87.5%, 副鼻腔炎: 57.1%であった。全体では, 著効: 51.4%, 有効 35.1%であり, 有効率は 86.5%であった。
- (4) 副作用および臨床検査値異常を認めた症例はなかった。

以上により, CTM-HE は 1 回 200 mg, 1 日 3 回の経口投与により, 耳鼻咽喉科領域感染症には有用で安全な薬剤と考えられた。

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

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は注射用セファロsporin cefotiam (CTM) の 1 (cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 基によるエステル誘導体である。このエステル化合物すなわち, CTM-HE 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受け, 血中では, CTM として存在し, その抗菌活性を発揮すると考えられる。

今回, 著者らは CTM-HE の耳鼻咽喉科領域における有用性を, 臨床的に検討したので成績を報告する。

I. 対象および方法

1) 対象および除外

本剤の投与対象は, 昭和 61 年 6 月から昭和 62 年 4 月に順天堂大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した, 原則として 16 歳以上の患者で, 細菌学的効果の判定し得る耳鼻咽喉科領域感染症を投与対象

とした。

また, 下記項目に該当する症例は使用対象より除外した。

- (1) セフェム系抗生物質にアレルギーの既往のある症例。
- (2) 重篤な基礎疾患, 合併症を有し, 抗生剤の効果判定が困難なもの。
- (3) 高度の腎および肝機能障害のある症例。
- (4) 妊婦および授乳中の婦人。
- (5) その他主治医が不適当と判定した症例。

2) 薬剤および投与方法・投与量

CTM-HE, 100 mg (力価) を用い, 1 回 200 mg を 1 日 3 回食後経口投与した。

3) 併用薬剤

CTM-HE 自身の効果を正確に把握するために, 原則として他の抗菌性薬剤, 抗炎症剤, 鎮痛・解熱

剤などの併用は行わないこととした。

止むをえず併用した場合には、その薬剤名、1日投与量、投与期間などを明記することとした。また、他の特別な処置を行った場合には必ず調査表に記入することとした。

4) 症状、所見の観察項目

(1) 観察項目：下記の症状、所見について観察し、その程度を記載した。

a. 自覚症状

b. 他覚所見：疾患によりおおよそ、次の所見につき観察した。

中耳炎：鼓膜発赤、鼓膜膨隆、鼓膜穿孔、鼓室粘膜炎発赤、腫脹、分泌物量、分泌物性状

外耳炎：外耳道発赤、外耳道腫脹、分泌物量、分泌物性状

副鼻腔炎：鼻粘膜および中鼻道の発赤、腫脹、分泌物量、分泌物性状。X線所見はおおよそ次の程度に分類した。III；上顎洞にびまん性に陰影増強を認めるもの。II；上顎洞には air が入っているものの粘膜肥厚が強いもの、または、貯留液をかなり認めるもの。I；軽度の粘膜肥厚および、軽度の貯留液を認めるもの。

扁桃炎：扁桃発赤、膿苔、腫脹

咽頭炎：咽頭発赤、腫脹。

なお、症状、所見の程度は、極めて強い(3)、明らかに病的(2)、軽度(1)、なし(0)などの4段階で判定を行った。また、体温は1日の最高体温を記載した。

(2) 観察時期：自覚症状と他覚所見を可能な限り毎日とし、少なくとも投与開始日、投与3日目、5日目および7日目には必ず観察記録することとした。

5) 細菌学的検査

本試験の細菌学的検査は投与開始前に採取し、輸送培地に接種後、東京総合臨床検査センター研究部にて実施した。

なお、投与終了後に検査材料の得られる場合には再度同様の方法で採取した。MIC(最小発育阻止濃度)は日本化学療法学会標準法²⁾に従い測定した。

6) 一般臨床検査

本試験に伴う臨床検査は、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、Ht、Hb、GOT、GPT、Al-Pase、ビリルビン、BUN、血清クレアチニンおよび赤沈などを原則として薬剤投与前および投与終了後に可能な限り詳細に記録することとした。

7) 副作用

副作用に関しては、臨床的に副作用と認められる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現の時期、投薬の中止の有無、経過および処置、薬剤との因果関係などをできる限り詳細に記載することとした。

8) 効果判定

(1) 臨床効果判定

効果の判定は、3日目および7日目の症状、所見と投与開始前のそれとを比較総合し、その改善度を著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。効果判定に関係ある症状が3日以内に改善し、7日以内に治癒した場合を著効、効果判定に関係ある症状の改善は3日目をやや越えたが7日以内にほぼ治癒した場合を有効、本剤の投与にてほとんど症状の改善が得られなかった場合を無効とした。

なお、副鼻腔炎においては、本剤の投与前および投与後にX線撮影を行い、X線上の改善度を検討することとした。

(2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、消失、一部消失(減少)、菌交代、不変および不明の5段階で判定を行った。

なお、中耳炎、外耳炎および副鼻腔炎においては、分泌物を認めなくなったときには、菌は陰性化したものとした。

II. 成 績

対象となった37例の診断名、原因菌、投与方法、臨床効果および副作用はTable 1に、そしてその総括はTable 2に示した。

対象症例の年齢分布および男女別はTable 3に示したとおりである。

1) 臨床効果

本試験の臨床効果をTable 2にみると、急性扁桃炎では、17例に投与し、1例においてやや有効を認めたが他の症例はいずれも有効以上の成績であり、著効率は52.9%を占めた。また、慢性扁桃炎急性増悪の1例でも著効を示した。

急性化膿性中耳炎では、4例に投与し、著効3例、有効1例であった。

慢性化膿性中耳炎急性増悪症では8例に投与し1例で7日間投与するも無効であったが、他はいずれも有効以上の成績を収めた。

Table 1-1 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	27	M	Acute tonsillitis	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. anginosus</i>	0.1	Good	Eradicated	—
2	37	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	6	3.6	Streptococcus Group C	0.1	Excellent	Eradicated	—
3	29	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	5	3.0	<i>S. pyogenes</i>	0.1	Good	Eradicated	—
4	20	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	6	3.2	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	0.78 0.2	Excellent	Eradicated	—
5	31	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	6	3.2	<i>S. pyogenes</i>	0.05	Excellent	Eradicated	—
6	22	M	Acute tonsillitis	—	200 × 3	6	3.2	<i>C. freundii</i>	1.56	Excellent	Eradicated	—
7	32	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	4	2.0	Streptococcus Group G	0.2	Excellent	Eradicated	—
8	45	M	Acute tonsillitis	—	200 × 3	7	4.2	β-Streptococcus β-Streptococcus	0.05	Fair	Decreased	—
9	39	F	Acute tonsillitis	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. pyogenes</i>	0.05	Excellent	Eradicated	—
10	23	M	Acute tonsillitis	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.78	Good	Eradicated	—

Table 1-2 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side effect
			Underlying disease			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
11	28	M	Acute tonsillitis		—	200 × 3	7	4.2	S. pyogenes	0.05	Good	Eradicated	—	
12	37	F	Acute tonsillitis		—	200 × 3	5	3.0	S. pyogenes	0.1	Good	Eradicated	—	
13	31	F	Acute tonsillitis		—	200 × 3	6	3.6	S. pyogenes	0.05	Excellent	Eradicated	—	
14	36	M	Acute tonsillitis		—	200 × 3	7	4.2	Streptococcus Group G	0.1	Excellent	Eradicated	—	
15	43	M	Acute tonsillitis		—	200 × 3	3	1.8	Streptococcus Group G	0.2	Good	Eradicated	—	
16	34	M	Acute tonsillitis		—	200 × 3	3	1.8	Streptococcus Group F	0.1	Good	Eradicated	—	
17	18	F	Acute tonsillitis		—	200 × 3	7	4.2	S. pyogenes	0.1	Excellent	Eradicated	—	
18	17	M	Chronic tonsillitis acute exacerbation		—	200 × 3	7	4.2	S. aureus	0.39	Excellent	Eradicated	—	
19	35	M	Acute otitis media		—	200 × 3	7	4.2	S. pneumoniae	0.2	Excellent	Eradicated	—	
20	30	M	Acute otitis media		—	200 × 3	7	4.2	—		Good	Unknown	—	

Table 1-3 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
			Underlying disease			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
21	35	M	Acute otitis media	—	—	200 × 3	6	3.2	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	Eradicated	—
22	43	F	Acute otitis media	—	—	200 × 3	5	2.6	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative)	0.39	Excellent	Eradicated	—
23	51	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.1	Good	Eradicated	—
24	46	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.78	Good	Eradicated	—
25	28	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	8	4.2	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.1 >100	Good	Eradicated	—
26	64	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	Eradicated	—
27	43	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	0.39 0.39 25	Poor	Persisted	—
28	33	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	0.2 25	Good	Eradicated	—
29	32	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	—	200 × 3	6	3.6	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	Eradicated	—

Table 1-4 Clinical summary of cefotiam hexetil.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side effect
			Underlying disease			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
30	36	M	Chronic otitis media acute exacerbation		—	200 × 3	5	2.6	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	Eradicated	—	
31	16	F	Acute paranasal sinusitis		—	200 × 3	7	4.2	<i>X. maltophilia</i>	>100	Excellent	Eradicated	—	
32	31	F	Acute paranasal sinusitis		—	200 × 3	8	4.8	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	Good	Eradicated	—	
33	20	M	Acute paranasal sinusitis		—	200 × 3	3	1.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.2	Poor	Replaced	—	
														<i>C. freundii</i> <i>K. oxytoca</i>
34	51	F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation		—	200 × 3	8	4.2	<i>P. cepacia</i>	>100	Excellent	Eradicated	—	
35	43	F	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation		—	200 × 3	10	6.0	<i>K. oxytoca</i>	0.78	Good	Eradicated	—	
36	70	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation		—	200 × 3	7	4.2	<i>C. diversus</i>	0.1	Fair	Persisted	—	
														<i>C. diversus</i>
37	16	M	Chronic paranasal sinusitis		—	200 × 3	7	4.2	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.78	Fair	Eradicated	—	

Table 2 Summary of clinical effects of cefotiam hexetil

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	17	9	7	1		16/17 (94.1%)
Chronic tonsillitis acute exacerbation	1	1				1/1 (100%)
Acute otitis media	4	3	1			4/4 (100%)
Chronic otitis media acute exacerbation	8	2	5		1	7/8 (87.5%)
Paranasal sinusitis	7	4		2	1	4/7 (57.1%)
Total	37	19	13	3	2	32/37 (86.5%)

Table 3 Distribution of sex and age

Age	Sex		Total
	Male	Female	
10~19	2	2	4
20~29	6	2	8
30~39	8	7	15
40~49	2	4	6
50~59		2	2
60~70	2		2
Total	20	17	37

副鼻腔炎では7例に投与した。4例で著効であり、57.1%の有効率を示した。

全体では、37例に投与し、著効19例、有効13例、やや有効3例および無効2例であった。すなわち著効51.4%、有効35.1%であり有効率は86.5%であった。

2) 細菌学的効果

Table 4に本試験での細菌学的効果を示した18菌種、39株が検出され、このうち36株が除菌された。除菌率は92.3%であった。除菌されなかった3株のうち、*Staphylococcus aureus*は慢性化膿性中耳炎急性増悪症例において検出され、そのMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが7日間投与で除菌されなかった。 β -Streptococcusは急性扁桃炎において検出され、そのMICは0.05 $\mu\text{g/ml}$ であったが、本剤7日間投与で、菌量の減少を認めるにとどまった。*Citrobacter diversus*は慢性副鼻腔炎急性増悪症例において検出されMICは0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤7日間投与で臨床的にはやや有効であったが除菌

されなかった。

3) 副作用

副作用および臨床検査値異常は全例において認めなかった。

考 察

セフェム系注射剤CTMの抗菌力および抗菌作用についてはすでに報告され³⁾、著者らも、抗菌力ならびに組織内濃度と臨床効果については報告した⁴⁾。さらに、化膿性中耳炎および副鼻腔炎における、その有用性は確固たる地位を占めている^{5,6)}と言って過言でない。

CTM-HEのCTMのprodrugとしての検討はすでに報告されている¹⁾。

耳鼻咽喉科領域における検出菌に関してはいくつもの報告がある⁷⁻⁹⁾。

耳鼻咽喉科領域感染症、とりわけ、経口投与の対象となる、いわゆるprimary infectionでは、検出菌の主なものは、グラム陽性球菌では、*Streptococcus*

Table 4 Bacteriological response to cefotiam hexetil

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. aureus</i>	11	10 (90.9%)	1	
<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3 (100%)		
<i>S. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>S. pyogenes</i>	7	7 (100%)		
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>S. anginosus</i>	1	1		
Streptococcus Group C	1	1		
Streptococcus Group F	1	1		
Streptococcus Group G	3	3 (100%)		
β -Streptococcus	1		1	
<i>E. faecalis</i>	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>C. freundii</i>	1	1		1
<i>C. diversus</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
<i>P. cepacia</i>	1	1		
<i>X. maltophilia</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		1
<i>A. calcoaceticus</i>				1
Total	39	36 (92.3%)	3	3

pyogenes, *S. pneumoniae* および *S. aureus* であり、グラム陰性桿菌では、*Haemophilus influenzae* および *Klebsiella* sp. などである。本剤はこれらの菌に対しては良好な MIC を示している⁴⁻⁶⁾。また、*Peptostreptococcus*, *Bacteroides melaminogenicus* に対する MIC も $<0.1\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、*Proteus mirabilis* にも良好な MIC を示している⁴⁾。また、CTM の扁桃、上顎洞粘膜および耳漏中へも良好な移行を示すことは報告されている⁴⁾。

本試験においても、様々な疾患に対する 51.4% という高い著効率から、本剤の有用性が十分推察されたと考える。

以上により、CTM の prodrug である CTM-HE は耳鼻咽喉科領域感染症においては、有用で安全な薬剤であると考えられる。

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: 81~90, 1987
- 2) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC)

測定法再改訂について。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

- 3) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正熙, 小野英夫, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。*Chemotherapy* 27(S-3): 73~93, 1979
- 4) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 出口浩一: 耳鼻科における Cefotiam の有用性の検討。耳鼻臨 76: 1693~1709, 1983
- 5) 馬場駿吉, 河村正三 他 (26 施設): Cefotiam の化膿性中耳炎に対する薬効評価—Cefazolin との比較対照試験—。耳展 26, 補 5: 451~468, 1983
- 6) 馬場駿吉, 河村正三 他 (12 施設): 副鼻腔炎に対する Cefotiam の薬効評価。耳展 26, 補 5: 433~450, 1983
- 7) 杉田麟也, 河村正三, 藤巻 豊, 深間内厚子, 出口浩一: Primary care hospital における急性化膿性中耳炎検出菌とその季節的な特徴について。耳鼻臨床 75: 921~926, 1982
- 8) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也: 上顎洞炎検出菌について。第 11 回嫌気性菌感染症研究会記録, 43~45, Eizai, Tokyo, 1980
- 9) 杉田麟也, 河村正三, 市川銀一郎, 藤巻 豊: 扁桃周囲膿瘍検出菌と薬剤選択。日耳鼻 83: 1036~1041, 1980

CLINICAL STUDY ON CEFOTIAM HEXETIL IN OTORHINOLARYNGOLOGY

YUTAKA FUJIMAKI* and SHOZO KAWAMURA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine,
Juntendo University, 2-1-1 Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(*Department of Otorhinolaryngology, Katsunan Hospital)

HIROSHI WATANABE

Department of Otorhinolaryngology, Taketani Hospital, Kiyose

TAKATSUGU ITABASHI

Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital, Tokyo

We studied cefotiam hexetil (CTM-HE) clinically and bacteriologically for its usefulness in the field of otorhinolaryngology.

- 1) 200 mg of CTM-HE was administered orally three times daily.
- 2) CTM-HE was administered to 17 cases of acute tonsillitis, 1 case of acute exacerbation of chronic tonsillitis, 4 of acute otitis media, 8 of acute exacerbation of chronic otitis media and 7 of paranasal sinusitis. Clinical efficacy was tested in these 37 cases.
- 3) Clinical efficacy was : 94.1% in acute tonsillitis, 100% in acute exacerbation of chronic tonsillitis, 100% in acute otitis media, 87.5% acute exacerbation of chronic otitis media and 57.1% in paranasal sinusitis. The overall efficacy rate was 86.5%.
- 4) No adverse events or abnormal laboratory findings were observed.

From the above results, we consider CTM-HE to be a safe drug which is useful in otorhinolaryngological infections at doses of 200 mg t.i.d.