

## 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的検討

新川 敦・田村嘉之・清水浩二・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

注射用セフェム系抗生剤の cefotiam をエステル化した新しい経口セフェム系薬剤である cefotiam hexetil (CTM-HE) の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を試みた。

200 mg 内服 1～3 時間後の血中への吸収は cefotiam として平均 0.45～2.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、同時に採取した耳鼻咽喉科領域の各種組織への移行は 0.1～3.2  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

臨床成績では、慢性中耳炎急性増悪症、急性中耳炎、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、慢性副鼻腔炎急性増悪症の計 25 例に本剤 200 mg を 1 日 3 回経口投与し、25 例中著効、有効合せて 18 例（有効率 72.0%）という良好な成績を収めた。

細菌学的消菌率でみると、グラム陽性菌で 76.9%、グラム陰性菌で 69.2%、合計 74.4% の高い消菌率がえられた。

以上の結果から CTM-HE は耳鼻咽喉科領域では高い有用性があるものと考えられた。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 耳鼻咽喉科領域組織移行, 臨床検討, 中耳炎, 扁桃炎

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業(株)で開発された新しいセフェム系の内服用抗生剤である<sup>1)</sup>。本剤は優れた抗菌活性を示す注射用セフェム系薬剤である cefotiam をエステル化し、経口吸収できるようにした薬剤である。血中ではこのエステル部分が加水分解して cefotiam として存在する。

抗菌力は従来の経口セフェム系薬剤と比較し、グラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特に従来の経口セフェム系薬剤に対して感受性の低い *Proteus*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示す<sup>2)</sup>薬剤である。とくに cephalixin 耐性菌に対して強い抗菌力をもつ経口セフェム系薬剤として注目されている。

今回我々は CTM-HE に関して若干の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 対象

耳鼻咽喉科感染症で手術を施行した 11 例について、CTM-HE 投与後の血清中 cefotiam 濃度および組織内 cefotiam 濃度を測定した。

### 2. 投与方法および材料採取方法

手術において組織を摘出する予定の 1 時間、2 時間ないし 3 時間前に CTM-HE 200 mg を内服させ、手術によって摘出した組織を検査対象とし、さらに同時に血液を採取し併せて血清中濃度を測定した。採取した血液はただちに血清を分離し、組織は周辺に付着した血液を生理食塩水で軽く洗浄してそれぞれ  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存して一括測定に備えた。

### 3. 測定方法

Cefotiam の濃度測定については血清は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌、DST 寒天 (Oxoid 社) を測定培地とする Agar-well 法により、また組織は *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を検定菌とする胆汁酸塩・クリスタルバイオレット添加 DST 寒天培地を用いた Agar-well 法により測定した。

### 4. 成績

Cefotiam の血清中濃度の平均は症例が少なく精確な値の把握は難しいが、投与後の平均は 2 時間で 2.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 時間で 1.70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、投与 2～3 時間でピークとなる他の報告<sup>3)</sup>と一致する結果がえられた。

耳鼻咽喉科領域の組織は扁桃 4 例、副鼻腔粘膜 4

Table 1 Serum and tissue levels of cefotiam after a single oral administration of cefotiam hexetil 200 mg

Sampling time (h)	1		2		3	
	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )
Tonsil	0.5	0.3	4.8 5.5	0.8 1.4	4.5	3.2
Mucous membrane of maxillary sinus			0.6	0.3	0.7 0.6	0.4 1.5
Intranasal polyp			1.1	0.8		
Mucous membrane of middle ear			0.4	0.5		
Cholesteatoma					1.0	0.1
Submandibular gland	0.4	0.2				
Mean	0.45		2.48		1.70	

例, 中耳 2 例, 顎下腺 1 例の計 11 例であった。測定結果はその組織が種々であるため一括して Table 1 に示した。組織内濃度は 0.1~3.2  $\mu\text{g/g}$  と耳鼻咽喉科の各領域の組織へよく移行していた。症例は少ないが, 血中移行に対し, 組織への移行は少し後れるようであり, 3 時間目に高い傾向がみられている。

## II. 臨床成績

### 1. 対象

昭和 61 年 9 月から 12 月までに当科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症 25 例について, CTM-HE 200 mg を 1 日 3 回経口投与し, その臨床効果および安全性について検討した。また, CTM-HE 投与前後には血液一般検査, 肝機能検査, 尿検査を可能な限り実施し, これらに対しての影響の有無についても検討した。なお CTM-HE 投与中は併用薬は全く使用していない。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として以下の基準で行った。自覚的所見, 起炎菌の消失が 4 日以内に認められた場合を著効とし, 自覚的所見が 7 日以内に消失したものを有効, 2 週間以内に自覚的所見が改善傾向を示したものをやや有効, 所見に変化を認めないものを無効とした。

### 3. 成績

臨床成績を検討した 25 例の一覧表を Table 2 に

示した。その内訳は急性腺窩性扁桃炎 10 例, 急性咽喉頭炎 1 例, 急性中耳炎 4 例, 慢性中耳炎急性増悪症 9 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症 1 例である。以下に各疾患別にその臨床成績を詳述する。

#### 1) 慢性中耳炎急性増悪症 (症例 1~9)

本疾患 9 例について 4~13 日間投与した結果, Table 2 に示す如く, 耳漏の完全停止, 耳内の発赤, 鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効, 有効症例は著効 2 例, 有効 2 例で有効率は 44.4% であった。またやや有効, 無効の 5 例についてみると, CTM-HE の適応外菌種である *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* が 1 例ずつ検出されており, 残りの 3 例では *Staphylococcus aureus* が 2 例に, 1 例は *Staphylococcus sp.* であった。この 2 例の *S. aureus* の MIC はそれぞれ 0.78, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 2) 急性中耳炎 (症例 10~13)

成人の中耳炎で急性のものは比較的希であるが今回 4 例で検討できた。2 例が著効, 1 例がやや有効, 1 例が無効と判定された。無効例での検出菌は *Staphylococcus sp.* であり, やや有効のそれは *Enterobacter aerogenes* と *S. aureus* の混合感染であった。

#### 3) 腺窩性扁桃炎 (症例 14~23)

本疾患 10 例に対して 1 日 600 mg, 3~9 日間投与を行い, 種々の菌が検出されたが, 全例で扁桃の

Table 2-1 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml) : 10 <sup>6</sup>		
1	40	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	5	3.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	> 100	Good	—
2	41	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> <i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i>		Poor	—
3	17	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>		Poor	—
4	49	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	5	3.0	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.		Excellent	—
5	46	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	4	2.4	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.		Good	—
6	57	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	14	8.4	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.78	Poor	—
7	56	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	8	4.8	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	3.13	Fair	—
8	26	F	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> —	0.39	Excellent	—
9	72	M	Chronic otitis media acute exacerbation	—	200 × 3	4	2.4	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	0.2 0.2	Fair	—
10	26	F	Acute otitis media	—	200 × 3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.		Excellent	—

Table 2-2 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml): 10 <sup>6</sup>		
11	29	F	Acute otitis media	—	200 × 3	5	3.0	<i>E. aerogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	3.13 0.39	Fair	—
12	49	F	Acute otitis media	—	200 × 3	5	3.0	NF-GNR <i>S. aureus</i>		Excellent	—
13	43	F	Acute otitis media	—	200 × 3	4	2.4	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	0.78 1.56	Poor	—
14	44	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> Group B streptococcus		Good	—
15	37	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	7	4.2	<i>H. parainfluenzae</i>		Excellent	—
16	41	F	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	7	4.2	Group B streptococcus <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i>		Excellent	—
17	21	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	4	2.4	<i>S. aureus</i>		Good	—
18	29	F	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i>	0.1	Good	—
19	26	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	4	2.4	α-Streptococcus		Excellent	—

NF-GNR : Glucose non-fermentation gram-negative rods

Table 2-3 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Isolated organism		Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml): 10 <sup>6</sup>		
20	35	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	7	4.2	<i>α</i> -Streptococcus <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Nisseria</i> sp.		Excellent	—
21	35	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	3	1.8	<i>E. agglomerans</i> <i>H. parainfluenzae</i>		Good	—
22	23	M	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	9	5.4	Normal flora		Good	S-GOT ↑ (18 → 37) S-GPT ↑ (27 → 90)
23	25	F	Acute angina lacunaris	—	200 × 3	4	2.4	<i>H. influenzae</i>	0.78	Excellent	—
24	46	M	Acute pharyngolaryngitis	—	200 × 3	5	3.0	<i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>		Excellent	—
25	29	M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	—	200 × 3	7	4.2	<i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>		Good	—

Table 3 Summary of clinical effects of cefotiam hexetil

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic otitis media acute exacerbation	9	2	2	2	3	4/9 (44.4)
Acute otitis media	4	2		1	1	2/4 (50.0)
Acute angina lacunaris	10	5	5			10/10 (100)
Acute pharyngolaryngitis	1	1				1/1 (100)
Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	1		1			1/1 (100)
Total (%)	25 (100)	10 (40.0)	8 (32.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	18/25 (72.0)

発赤、腫脹は改善し、膿栓も消失した。著効5例、有効5例の100%の有効率が得られた。

#### 4) 急性咽喉頭炎 (症例 24)

本疾患1例に対して1日600mg、5日間投与を行ったが投与4日目で著効、嘔声の消失、咽頭痛消失、発赤改善がみられた。

#### 5) 慢性副鼻腔炎急性増悪症 (症例 25)

1日200mg 3回投与4日間で有効であった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 3の通りとなり、治療効果判定可能例の25例では、著効率は40.0%となり、有効以上の有効率で見ると72.0%の良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみると、Table 4の通りであり、グラム陽性菌では *S. aureus* での消菌率が63.6%であり、*Staphylococcus* sp. では菌の消失は認めなかった。*Streptococcus* sp. では全てで消菌されており、グラム陽性菌全体で76.9%の消菌率であった。

また、グラム陰性菌についてみると、*P. aeruginosa*, *X. maltophilia* は本薬剤の対象菌種ではないために、消菌されないが、その他のグラム陰性桿菌ではほとんどが消菌され、グラム陰性菌全体で69.2%の消菌率が得られている。

グラム陽性、陰性菌全体としてみると、74.4%の消菌率であった。

経過の観察し得た25例について、副作用がみられた症例は1例もなかった。また臨床検査が行われた症例では投与後に1症例でGOT, GPTの軽度上昇が認められた。

その他の重大な臨床検査値の異常は認めなかった。

### III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種および、薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

最近、耐性ブドウ球菌と *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *Serratia* などのグラム陰性桿菌が増加してきている。このような原因菌に対し、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤、またごく最近ではニューキノロン系薬剤が開発および販売されて、有効性を高めている。とくにその中でもセフェム系抗生剤は副作用が少なく安全性の高い薬剤ということで、なおその開発は目覚ましいものがある。

本剤はすでに市販されているセフェム系薬剤である cefotiam をエステル化し、経口剤としたものであり、新しいセフェム系薬剤の範疇にはいるかどうかは難しいところである。従って、細菌の変化のうちで、すでに cefotiam に対し耐性を持つ *S. aureus* が増加しつつある点が、今回の我々の症例でも観察された。しかし、経口セフェム系薬剤の弱点であった、*H. influenzae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌に対しては充分なる臨床効果を発揮することが今回の検討で実証されたものと考えている。すなわち *P. aeruginosa* を除いたグラム陰性桿菌に強い抗

Table 4 Bacteriological response to cefotiam hexetil

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Strains appearing after treatment
G (+)	<i>S. aureus</i>	11	7 (63.6)	4 (36.4)	
	<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2		2 (100)	
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1 (100)		
	$\alpha$ -Streptococcus	2	2 (100)		
	Streptococcus group B	2	2 (100)		
	<i>Corynebacterium</i> sp.	5	5 (100)		
	Sub total	26	20 (76.9)	6 (23.1)	0
G (-)	<i>Neisseria</i> sp.	1	1 (100)		
	<i>H. influenzae</i>	1	1 (100)		
	<i>H. parainfluenzae</i>	3	3 (100)		
	<i>E. aerogenes</i>	1		1 (100)	
	<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100)		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)		
	<i>P. aeruginosa</i>	2		2 (100)	
	<i>X. maltophilia</i>	1		1 (100)	
	<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)		
	NF-GNR	1	1 (100)		
Sub total	13	9 (69.2)	4 (30.8)	0	
Total		39	29 (74.4)	10 (25.6)	0

菌力を有する期待の大きな薬剤といえる。

今回本剤についてその基礎的試験を行った結果、その吸収についてはCTM-HE 200 mg 投与後1~3時間においてcefotiamとして平均0.45~2.48  $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られている。これは感染症の原因菌を消菌させるのに十分な血中濃度であり、この結果は他施設の結果とほぼ一致する。また、組織内濃度は0.1~3.2  $\mu\text{g/g}$ を示した。この結果は他のセフェム系薬剤での耳鼻咽喉科領域での組織内移行と比べて<sup>4,6)</sup>比較的良好なものと考えられる。

臨床的検討では、その*in vitro*の成績を反映し、本剤200 mgを1日3回経口投与した際の臨床成績は72.0%という高い有効率が得られた。特に耳鼻咽喉科上気道感染症に対しては、Table 3に示すように全例で有効以上であり、本剤の高い有効性が確認できた。その成績は従来の経口セフェム系薬剤の中では優れた成績と考えられる。

一方、細菌学的効果においても臨床効果を反映する成績が得られ、グラム陽性菌で76.9%、グラム陰性菌で69.2%、全体で74.4%という高い消菌率で

あった。これは本剤が耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを有することを示しており、当該領域での本剤の有用性が示唆された。

CTM-HEの安全性については、副作用は1例もなく、臨床検査値の異常として1例にGOT、GPT上昇が認められたのみで、それも非常に軽微なものであった。

## 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) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正熙, 小野英男, 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
- 3) 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
- 4) 第 33 回 日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。Cefuroxime axetil (SN-407), 大阪, 1985
- 5) 第 33 回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 6) 第 35 回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。CS-807, 盛岡, 1987

## CEFOTIAM HEXETIL IN OTORHINOLARYNGOLOGY

ATSUSHI SHINKAWA, YOSHIYUKI TAMURA, KOJI SHIMIZU and HIROSATO MIYAKE

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University, Boseidai, Isehara 259-11, Japan

We made basic and clinical studies of a new oral cephalosporin derivative, cefotiam hexetil (CTM-HE), an esterified form of the injectable cefotiam, in the ear-nose-throat (ENT) field.

When 200 mg of CTM-HE was administered orally, a mean of 0.45~2.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of the drug as cefotiam appeared in the blood at 1~3 hours, and 0.1~3.2  $\mu\text{g}/\text{g}$  in various ENT tissues concurrently sampled.

A total of 25 patients with ENT diseases, made up of acute exacerbation of chronic otitis media, acute otitis media, acute angina lacunaris, acute pharyngolaryngitis, and acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, were medicated orally with 200 mg of CTM-HE 3 times daily, and the excellent or good responses was achieved in 18 of the 25 patients (a response rate of 72.0%).

Bacteriologically, a high eradication rate of 74.4% was achieved: 76.9% for Gram-positive and 69.2% for Gram-negative microbes.

The results suggest that CTM-HE would be very useful in treating ENT diseases.