

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefotiam hexetil の臨床的検討

荻野 仁・入船盛弘・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科\*

玉置弘光・長谷川哲

大阪府立病院耳鼻咽喉科

石田 稔・田矢直三・飯塚邦一郎・野入輝久

吹田市民病院耳鼻咽喉科

古川 裕・竹本市紅・落合 薫

大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科

宮本浩明・桃田栄蔵

関西労災病院耳鼻咽喉科

酒井國男

酒井耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症 54 例(急性中耳炎 4 例, 慢性中耳炎 3 例, 慢性中耳炎急性増悪 15 例, 急性副鼻腔炎 2 例, 慢性副鼻腔炎 4 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 1 例, 急性陰窩性扁桃炎 16 例, 慢性陰窩性扁桃炎急性増悪 6 例, その他 3 例)を対象として, cefotiam hexetil の有用性を検討したが, 慢性中耳炎 1 例が除外例, 急性陰窩性扁桃炎 2 例が脱落例となった。

全体では著効 23 例, 有効 15 例, やや有効 9 例, 無効 4 例で, 有効率は 74.5%であったが, 特に急性感染症に対しては 95.7%と極めて高い有効率を示した。また 1 日投与量(300 mg, 600 mg)別には有効率に差を認めなかった。

細菌学的効果は, グラム陽性菌に対しては 65.4%の除菌率, グラム陰性菌に対しては 76.9%の除菌率を示した。

下痢, 蕁麻疹などの副作用は 4 例に認められ, 臨床検査値異常は 2 例に認められたが, いずれも重篤なものではなかった。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 中耳炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎, 臨床的検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 武田薬品工業(株)中央研究所で開発された新しい経口セフェム剤であり, Fig.1 に示す構造式を有する。本剤は注射用セ

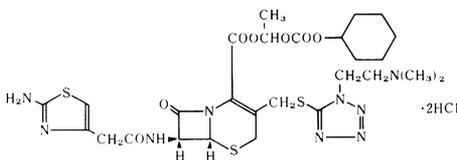


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

フェム剤である cefotiam (CTM)<sup>1)</sup> の 4 位カルボキシル基をエステル化することにより消化管吸収性を高めた経口剤であり, 腸管のエステラーゼにより加水分解され, 循環血中には CTM として存在する<sup>2)</sup>。この CTM は従来から種々の感染症治療薬として繁用されており, 耳鼻咽喉科領域感染症に対しても, すでに高い評価を受けている薬剤であると考えられる。しかし注射剤であったため, 外来の通院治療に対しては使用が困難であった。今回我々は, この CTM のプロドラッグである CTM-HE<sup>3-6)</sup> を,

各種耳鼻咽喉科領域感染症に対して使用する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

## I. 対象及び方法

### 1. 対象

大阪大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設を昭和61年6月より62年1月までに受診した感染症患者54名(男性19名,女性35名)を対象として、臨床検討を行った。対象患者は、原則として16歳以上の成人(12~72歳,平均年齢 $42.1 \pm 15.2$ 歳)であり、疾患構成は中耳疾患22例(急性中耳炎4例,慢性中耳炎3例,慢性中耳炎急性増悪15例),副鼻腔疾患7例(急性副鼻腔炎2例,慢性副鼻腔炎4例,慢性副鼻腔炎急性増悪1例),咽喉頭疾患24例(急性陰窩性扁桃炎16例,慢性陰窩性扁桃炎急性増悪6例,急性咽喉頭炎2例),その他耳癬1例であった。

対象患者には全例試験開始時に試験の内容を説明し、同意を得た。

### 2. 投与方法, 投与期間

1錠中に100mg(力価)または200mg(力価)のCTMを含有するCTM-HE錠を1日3回毎食後経口投与した。投与期間は最低3日間とした。

### 3. 併用薬剤, 併用処置

本試験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤, 抗炎症剤, 鎮痛・解熱剤などの投与は原則として禁止し, 併用処置も通常の外来処置のみとし, 抗生剤などの局所処置は禁止した。また局所の切開または穿刺は必要に応じて行い, その旨を調査表に記入した。

### 4. 細菌学的検査

投与前に炎症局所の分泌物を, 滅菌綿棒にて採取後TCSポーターに接種,あるいはシードスワブ®にて採取し,直ちに東京総合臨床検査センターに送付し,起炎菌の分離,同定およびCTM, cefaclor (CCL), cephalixin (CEX)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法に従い測定した<sup>7)</sup>。複数菌が分離された場合は,分離菌の病原性を考慮して起炎菌を決定した。細菌学的検査は,薬剤投与後にも行い,起炎菌の消長に従い,細菌学的効果を「消失」,「菌交代」,「不変」,「不明」の4段階にわけて判定した。なお薬剤投与後,炎症に特有の局所分泌物が消失した場合は細菌学的検査は実施せずに,細菌学的効果は「消失」と判定した。

### 5. 臨床効果判定

自覚症状,他覚所見の程度を高度:卅,中等度:卅,軽度:+,なし:-の4段階で評価し,投与前後の自・他覚所見の推移に従い各主治医が「著効」,「有効」,「やや有効」,「無効」の4段階で判定し,有効率は「有効」以上の割合で算出した。なお臨床効果は薬剤投与3日以上での症例を対象とした。

### 6. 安全性判定

本試験に伴う臨床検査は,血液検査(白血球数,白血球分画,赤血球数,ヘモグロビン,ヘマトクリット,血小板数など),肝機能検査(S-GOT, S-GPT, Al-P, 総ビリルビンなど),腎機能検査(S-クレアチニン, BUNなど),尿検査(蛋白,糖など)などを,原則として薬剤投与前後に実施することにした。また本試験中に発現した副作用は,その症状名,発現日,程度,処置などについて詳細に調査表に記載することとした。臨床検査値異常および副作用は,試験薬剤との因果関係により「明らかに関連あり」,「多分関連あり」,「関連ないとも言えない」,「関連なし」,「関連不明」の5段階に各主治医により評価され,異常が消失するまで経過観察することとした。

## II. 結果

### 1. 臨床効果

Table 1にCTM-HEを投与した症例一覧表を示す。症例番号5番の慢性中耳炎例においては,投与2日目に副作用(後述)が出現したため効果判定に必要な期間の薬剤投与ができなかったため除外例とし,症例番号40番,45番の急性陰窩性扁桃炎例においては,薬剤投与後来院しなかったため脱落例とした。以下除外,脱落例を除いた51例について,臨床効果を検討した。

#### ① 疾患別臨床効果(Table 2)

疾患別の臨床効果はTable 2に示す如くで,中耳疾患21例では著効9例,有効3例,やや有効7例,無効2例となり,57.1%の有効率であった。副鼻腔疾患7例では著効1例,有効3例,やや有効1例,無効2例で,57.1%の有効率であった。また咽喉頭疾患22例では著効13例,有効9例で100%の有効率であった。その他耳癬の1例はやや有効であり,全体の51例では74.5%の有効率を示した。

これらの疾患群を,急性中耳炎,急性陰窩性扁桃炎などの急性炎症と慢性中耳炎,慢性中耳炎急性増悪,慢性副鼻腔炎などの慢性疾患とに分けて有効率を比較すると,急性炎症23例では著効18例

Table 1-1 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Treatment		Total dose (g)	Isolated organism (MIC ( $\mu$ g/ml), $10^6$ cells/ml)	Effect		Side effect
			Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)			Bacteriological	Clinical	
1	12 F	Acute otitis media	100 $\times$ 3	4	1.2	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	—
2	47 F	Acute otitis media	100 $\times$ 3	4	1.2	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	—
3	37 F	Acute otitis media	100 $\times$ 3	11	3.3	<i>S. aureus</i> (0.78)	Eradicated	Excellent	—
4	54 F	Acute otitis media	200 $\times$ 3	8	4.8	<i>S. aureus</i> (0.39)	Unknown	Excellent	—
5	50 F	Chronic otitis media (Vertigo)	100 $\times$ 3	2	0.6	<i>S. aureus</i> (0.2)	Unknown	Unevaluable	Urticaria
6	59 M	Chronic otitis media	100 $\times$ 3	14	4.2	<i>S. aureus</i> (1.56)	Unchanged	Good	Diarrhea
7	72 M	Chronic otitis media	200 $\times$ 3	10	6.0	<i>P. stutzeri</i> (0.39)	Unknown	Fair	—
8	67 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	5	1.5	<i>P. mirabilis</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	—
9	38 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2)	Unchanged	Fair	—
10	57 F	Chronic otitis media acute exacerbation (Diabetes)	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (1.56)	Unchanged	Fair	—
11	62 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> ( $> 100$ ) <i>S. aureus</i> (0.2)	Eradicated	Excellent	—
12	50 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	8	2.4	<i>S. aureus</i> (0.78)	Unchanged	Poor	—
13	52 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	9	2.7	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	—
14	40 F	Chronic otitis media acute exacerbation (Vertigo)	100 $\times$ 3	13	3.8	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Good	—

Table 1-2 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Treatment		Total dose (g)	Isolated organism (MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ), $10^6$ cells/ml)	Effect		Side effect
			Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)			Bacteriological	Clinical	
15	47F	Chronic otitis media acute exacerbation	100 $\times$ 3	14	4.2	Coagulase (-) staphylococcus (0.2)	Unchanged	Poor	—
16	53M	Chronic otitis media acute exacerbation (Vertigo)	100 $\times$ 3	14	4.2	<i>S. aureus</i> (0.2)	Unchanged	Fair	—
17	29M	Chronic otitis media acute exacerbation (Alcoholic hepatitis)	200 $\times$ 3	6	3.6	<i>S. aureus</i> (0.39)	Unchanged	Fair	—
18	48M	Chronic otitis media acute exacerbation	200 $\times$ 3	6	3.6	<i>P. mirabilis</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	—
19	35F	Chronic otitis media acute exacerbation	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>P. mirabilis</i> ( $\leq 0.1$ )	Unknown	Fair	—
20	61F	Chronic otitis media acute exacerbation	200 $\times$ 3	10	6.0	<i>S. aureus</i> (1.56)	Unchanged	Good	—
21	72M	Chronic otitis media acute exacerbation (Diabetes)	200 $\times$ 3	10	6.0	—	Unknown	Fair	—
22	58F	Chronic otitis media acute exacerbation	200 $\times$ 3	11	6.6	<i>P. mirabilis</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	—
23	34F	Acute paranasal sinusitis	200 $\times$ 3	8	4.8	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	Eosino- philia
24	51M	Acute paranasal sinusitis (Diabetes)	200 $\times$ 3	9	5.4	<i>K. pneumoniae</i> (0.2)	Eradicated	Good	Eruption Diarrhea
25	21M	Chronic paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	7	2.1	Coagulase (-) staphylococcus (0.2)	Eradicated	Poor	—
26	63M	Chronic paranasal sinusitis	200 $\times$ 3	10	6.0	<i>K. oxytoca</i> (0.2)	Unchanged	Good	—
27	24F	Chronic paranasal sinusitis	200 $\times$ 3	11	6.6	<i>P. aeruginosa</i> ( $> 100$ )	Unchanged	Fair	—
28	56F	Chronic paranasal sinusitis	200 $\times$ 3	11	6.6	Coagulase (-) staphylococcus (0.39)	Eradicated	Poor	—

Table 1-3 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Treatment		Total dose (g)	Isolated organism (MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ), $10^6$ cells/ml)	Effect		Side effect
			Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)			Bacteriological	Clinical	
29	21 M	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	10	6.0	Coagulase (-) staphylococcus (0.78)	Unchanged	Good	-
30	23 F	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	5	1.5	Normal flora	Unknown	Excellent	-
31	24 F	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	5	1.5	<i>B. catarrhalis</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	-
32	36 F	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	5	1.5	Normal flora	Unknown	Good	-
33	44 F	Acute tonsillitis (Paranasal sinusitis)	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>E. cloacae</i> (1.56)	Unchanged	Good	-
34	52 F	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	Normal flora	Unknown	Excellent	-
35	18 F	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	10	3.0	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	-
36	36 M	Acute tonsillitis	100 $\times$ 3	11	3.3	<i>E. aerogenes</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	-
37	40 F	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	3	1.8	<i>Streptococcus</i> (G) ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	-
38	45 F	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	3	1.8	<i>Streptococcus</i> (G) ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	-
39	22 F	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	4	2.4	Normal flora	Unknown	Excellent	-
40	34 M	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	4	2.4	<i>S. agalactiae</i> (0.39)	Unknown	Unevaluable	-
41	38 M	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	4	2.4	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	-
42	23 M	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	5	3.0	<i>A. calcoaceticus</i> (25)	Eradicated	Excellent	-
43	25 M	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	6	3.6	<i>H. parahaemolyticus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	GOT $\cdot$ GPT $\uparrow$

Table 1-4 Clinical results of cefotiam hexetil

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease and complication)	Treatment		Total dose (g)	Isolated organism (MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ), $10^6$ cells/ml)	Effect		Side effect
			Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)			Bacteriological	Clinical	
44	28 M	Acute tonsillitis	300 $\times$ 3	6	5.4	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Excellent	—
45	25 F	Acute tonsillitis	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>K. pneumoniae</i> (0.2)	Unknown	Unevaluable	—
46	62 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	3	1.8	<i>P. aeruginosa</i> ( $> 100$ )	Eradicated	Good	—
47	56 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>K. oxytoca</i> (0.2) <i>K. pneumoniae</i> (0.2)	Unknown	Good	—
48	21 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	8	4.8	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Good	Diarrhea
49	33 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	8	4.8	<i>E. cloacae</i> (1.56)	Unknown	Good	—
50	33 M	Chronic tonsillitis acute exacerbation	200 $\times$ 3	13	7.8	<i>K. pneumoniae</i> (0.2) Coagulase (—) staphylococcus (0.2)	Unknown	Good	—
51	35 F	Chronic tonsillitis acute exacerbation (Urinary tract infection)	200 $\times$ 3	14	8.4	<i>S. aureus</i> (0.39)	Unknown	Good	—
52	58 F	Acute pharyngitis	100 $\times$ 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> (0.39)	Eradicated	Excellent	—
53	49 M	Acute pharyngitis	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.1$ )	Eradicated	Good	—
54	42 M	Acute otofuruncle	200 $\times$ 3	3	1.8	<i>P. mirabilis</i> ( $\leq 0.1$ )	Unknown	Fair	—

Table 2 Clinical response to cefotiam hexetil

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	4	4				4/4 (100)
	Chronic	17	5	3	7	2	8/17 (47.1)
	Sub total	21	9	3	7	2	12/21 (57.1)
Paranasal sinusitis	Acute	2	1	1			2/2 (100)
	Chronic	5		2	1	2	2/5 (40.0)
	Sub total	7	1	3	1	2	4/7 (57.1)
Tonsillitis & Pharyngitis	Acute	16	13	3			16/16 (100)
	Chronic	6		6			6/6 (100)
	Sub total	22	13	9			22/22 (100)
Otofuruncle	Acute	1			1		0/1 ( 0 )
Total	Acute	23	18	4	1		22/23 (95.7)
	Chronic	28	5	11	8	4	16/28 (57.1)
	Total	51	23	15	9	4	38/51 (74.5)

Table 3 Clinical response to cefotiam hexetil classified by daily doses

Diagnosis		Efficacy rate (%)		
		100 mg×3	200 mg×3	300 mg×3
Otitis media & Paranasal sinusitis	Acute	3/3 (100)	3/3 (100)	
	Chronic	5/11 (45.5)	5/11 (45.5)	
	Sub total	8/14 (57.1)	8/14 (57.1)	
Tonsillitis & Pharyngitis	Acute	8/8 (100)	7/7 (100)	1/1 (100)
	Chronic		6/6 (100)	
	Sub total	8/8 (100)	13/13 (100)	1/1 (100)
Otofuruncle	Acute		0/1 ( 0 )	
Total	Acute	11/11 (100)	10/11 (90.9)	1/1 (100)
	Chronic	5/11 (45.5)	11/17 (64.7)	
	Total	16/22 (72.7)	21/28 (75.0)	1/1 (100)

78.3%, 有効4例17.4%, やや有効1例4.3%で、95.7%の極めて高い有効率であった。一方慢性炎症28例では著効5例17.9%, 有効11例39.3%, やや有効8例28.6%, 無効4例14.3%で、有効率は57.1%にとどまった。

#### ② 1日投与量別臨床効果 (Table 3)

CTM-HEの1日投与量別の臨床効果はTable 3に示す如くで、1日300mg投与22例の有効率は

72.7%で、600mg投与28例では75.0%の有効率であり、両群間で差は認めなかった。また900mg投与が1例あったが著効を示した。

#### ③ 副作用, 臨床検査値異常

脱落例2例を除く52例中4例7.7%に、副作用の出現をみた。慢性中耳炎の1例(50歳女性)は、投与2日後に蕁麻疹が出現し、投与中止5日後に消失した。急性副鼻腔炎の1例(51歳男性)では投与9日目

Table 4 Clinical response to cefotiam hexetil classified by species of bacterial isolates

	Isolate	Total	Clinical response				Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor		
Monobacterial infection	(+) G	<i>S. aureus</i>	18	8	5	4	1	13/18 (72.2)
		Coagulase (-) staphylococci	4		1		3	1/4 (25.0)
		<i>S. pneumoniae</i>	1		1			1/1 (100)
		<i>S. pyogenes</i>	2	2				2/2 (100)
		<i>Streptococcus</i> spp.	2	2				2/2 (100)
		Sub total	27	12	7	4	4	19/27 (70.4)
	(-) G	<i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1 (100)
		<i>K. oxytoca</i>	1		1			1/1 (100)
		<i>Enterobacter</i> spp.	3	1	2			3/3 (100)
		<i>P. mirabilis</i>	5	3		2		3/5 (60.0)
		<i>Pseudomonas</i> spp.	3		1	2		1/3 (33.3)
		Others	3	3				3/3 (100)
		Sub total	16	7	5	4		12/16 (75.0)
	Polybacterial infection		3	1	2			3/3 (100)
Unidentified		5	3	1	1		4/5 (80.0)	
Total		51	23	15	9	4	38/51 (74.5)	

に発疹, 下痢が出現し, 投与中止 2 日後に消失した。また慢性中耳炎例(59 歳男性), 慢性扁桃炎急性増悪症例(21 歳女性)で下痢が出現したが, 特別な処置をすることなく投与が継続できた。1 日の投与量はそれぞれ 300 mg, 600 mg, 300 mg, 600 mg, で, 投与量と副作用出現率の間には特別な関係は認めなかった。

臨床検査値異常は GOT, GPT の異常が 1 例に認められ, 好酸球増多が 1 例に認められた。

#### ④ 細菌学的効果

対象症例 51 例中起炎菌の推定ができた症例は 46 例であり, グラム陽性菌(G(+))単独感染 27 例, グラム陰性菌(G(-))単独感染 16 例, 混合感染 3 例であった。Table 4 に起炎菌別の臨床効果を示すが, G (+)単独感染例においては, *Staphylococcus aureus* 感染例の 72.2%をはじめとして全体で 70.4%の有効率を示した。G (-)単独菌感染例においても 75.0%の高い有効率であった。また混合感染の 3 例は全例有効以上であった。

これらの起炎菌の細菌学的効果は Table 5 に示す

如くで, グラム陽性菌では 31 株中消失 17 株, 不変 9 株, 不明 5 株で 65.4%の除菌率を示した。また *S. aureus* は 58.8%の除菌率であった。一方グラム陰性菌 21 株では消失 10 株, 不変 3 株, 不明 8 株で 76.9%の除菌率を示した。

### III. 考 察

広い抗菌スペクトルを持つ注射用セフェム剤セフォチアムは, 従来から種々の感染症治療薬として用いられており, 耳鼻咽喉科領域感染症に対してもその有用性はよく知られている。しかし注射剤であるために外来での使用には制限があったと考える。今回 CTM の 4 位カルボキシル基をエステル化した CTM-HE が武田薬品工業㈱で開発され, 経口投与が可能となった。

前述した如く CTM-HE は生体内では CTM として抗菌力を発揮するため, 従来の経口セフェム剤と比較し抗菌力, 抗菌スペクトルとも優れている。耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌としては, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*

Table 5 Bacteriological response to cefotiam hexetil

Isolate		No. of strains	Eradicated	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	20	10	7	3	10/17 (58.8)
	Coagulase (-) staphylococci	5	2	2	1	2/4 (50.0)
	<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1 (100)
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	2		1	2/2 (100)
	Sub total	31	17	9	5	17/26 (65.4)
G (-)	<i>K. pneumoniae</i>	4	1		3	1/1 (100)
	<i>K. oxytoca</i>	2		1	1	0/1 (0)
	<i>Enterobacter</i> spp.	3	1	1	1	1/2 (50.0)
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1		2/3 (66.7)
	<i>P. stutzeri</i>	1			1	
	<i>P. mirabilis</i>	5	3		2	3/3 (100)
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1			1/1 (100)
	Others	2	2			2/2 (100)
	Sub total	21	10	3	8	10/13 (76.9)
Total		52	27	12	13	27/39 (69.2)

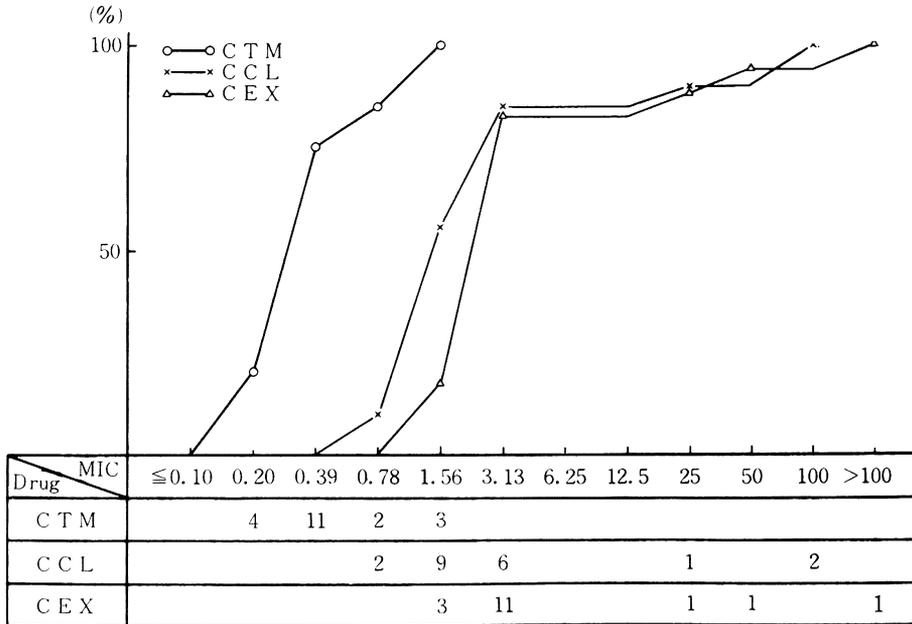


Fig. 2 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains)  
 CTM : cefotiam, CCL : cefaclor, CEX : cephalixin

*pyogenes*, *Haemophilus influenzae* などが代表的であるが、CTM はこれらの細菌に対して強い抗菌力を示すため、CTM-HE も耳鼻咽喉科領域感染症に対する高い有用性が期待できる。

今回我々は本剤を各種耳鼻咽喉科領域感染症に対して投与し、74.5%の高い有効率を得ることができた。特に急性陰窩性扁桃炎をはじめとする急性炎症に対しては95.7%と極めて高い有効率を示した。一方慢性炎症に対しては57.1%の有効率にとどまった。慢性炎症の場合は、急性炎症に比較してその起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* など、CTM に対する MIC の高い菌株であることが多く、それが慢性炎症の有効率が低い一因であると考ええる。しかし Table 1 の症例一覧表で呈示した如く、慢性中耳炎などの無効症例の起炎菌の MIC は必ずしも高くなく、慢性炎症の有効率が低いのは他の原因も考える必要があるといえる。ちなみに Fig. 2 に、*S. aureus* 20 株に対する CTM, CCL, CEX の感受性を示すが、CTM に対する MIC は低く、CCL, CEX に比較し数管以上の低い MIC を示し、全株とも 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。しかし、*S. aureus* の除菌率は 58.8%にすぎず (Table 5)、*S. aureus* 単独感染例の有効率も 72.2%であった (Table 4)。*S. aureus* 感染例における無効症例は、大部分が慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎などの慢性感染症であるが、慢性感染症においては炎症局所の血流不全のために、十分量の抗生剤濃度が得られないのではないかと考えられる。ちなみに慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎患者の耳漏、鼻汁への CTM-HE 200 mg 内服の移行の検討では、各群ともばらつきが大きく、特に耳漏への移行が不良のものが認められた<sup>9)</sup>。すなわち慢性感染症においては、起炎菌に対する感受性では有効と考えられても、臨床的には必ずしも効果を発揮できない場合があり、慢性感染症に対する抗生剤の経口投与には

限界があるのではないかと考える。

今回、我々は CTM-HE の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を検討したが、全体では 74.5%の高い有効率が得られ、特に急性感染症に対しては 95.7%と極めて高い有効率を示した。副作用、臨床検査値異常も重篤なものは認めず、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症、特に急性感染症に対して、極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 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
- 2) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAMOTO 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
- 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) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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: 76~79, 1981
- 8) 萩野 仁, 入船盛弘, 松永 亨, 津田 守, 天津治子, 有賀秀治: 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的研究—鼻汁, 耳漏への移行について—. *Chemotherapy* 投稿中

## CEFOTIAM HEXETIL IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HITOSHI OGINO, MORIHIRO IRIFUNE and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University,  
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

HIROMITSU TAMAKI and SATOSHI HASEGAWA

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital, Osaka

MINORU ISHIDA, NAOZO TAYA, KUNIICHIRO IZUKA and TERUHISA NOIRI

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital, Suita

HIROSHI FURUKAWA, ICHIKO TAKEMOTO and KAORU OCHIAI

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka

HIROAKI MIYAMOTO and EIZO MOMODA

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki

KUNIO SAKAI

Sakai Otorhinolaryngological Hospital, Osaka

We made a clinical study of cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, and obtained the following results.

1) CTM-HE was administered to a total of 54 patients: 4 with acute otitis media, 3 with chronic otitis media, 15 with acute exacerbation of chronic otitis media, 2 with acute paranasal sinusitis, 4 with chronic paranasal sinusitis, 1 with acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, 16 with acute tonsillitis, 6 with acute exacerbation of chronic tonsillitis and 3 with other infections, of which 1 with chronic otitis media was excluded and 2 with acute tonsillitis dropped out. Overall clinical efficacy was assessed as excellent in 23 cases, good in 15, fair in 9 and poor in 4, the clinical efficacy rate being 74.5%. However, CTM-HE achieved a high efficacy rate of 95.7% in acute inflammation. Clinical response to CTM-HE classified by daily doses showed no difference between 300 mg and 600 mg.

2) The bacteriological eradication rate was 65.4% and 76.9% in Gram-positive and -negative cells, respectively.

3) Side effects such as diarrhea and urticaria were observed in 4 cases, and abnormal laboratory findings in 2 cases, but none of them was serious.